FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 480

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane LEDERER

Diplômée de Sérologie de l'Université de Paris

Née le 8 Janvier 1937, à PARIS (9e)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INFECTIONS A VIRUS HERPETIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE PETIT NOURRISSON

Président : Monsieur J. BERNARD (Professeur)

D. P. TAIB

3, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VIe

1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christiane LEDERER

Diplômée de Sérologie de l'Université de de Paris

Née le 8 janvier 1937 à PARIS (9°)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INFECTIONS A VIRUS HERPETIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE PETIT NOURRISSON

-:-

Président : Monsieur J. BERNARD (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET(L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER(G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),VERNE (J).

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér.et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale		REDON (H)
Clinique cardiologique		SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumatol.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch.)
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique		DECOURT (J)
Clinique de Génétique Médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)

	MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.	DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants	TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.	DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales — Broussais	LENEGRE (J)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales — Sainte-Anne	BOUDIN (G)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales — Lariboisière	SEZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie	DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique	JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID (M)
Clinique neurologique	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique — Hôtel-Dieu	RENARD (G)
Clinique ophtalmologique — Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique urologique	ABOULKER (P)
Clinique traumatologique	PADOVANI (F)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.	JUDET (R)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance	N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ (F) M. Conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY(Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ (F) M. Conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY(Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LOYGUE (J)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	PREMONT (M)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
	VAYSSE (J)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P)
	COTTENOT (Fr)
	LOEPER (J)
	Pr. s. ch.
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J)
	AUQUIER (L)
	AUSSANNAIRE (M)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CANIVET (J)
	CARLOTTI (J)
	CATINAT (J)

	MM.
Pathologie médicale	CHRETIEN (J)
	CLOAREC (M)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	DEBRAY (J)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	FUNCK-BRENTANO(J-L)
	GRIVAUX (M)
	HAZARD (J)
	HENNEQUET (A)
	HUMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAGRUE (G)
	LESOBRE (R)
	LEVEQUE (B)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NENNA (A)
	NICK (J)
	POULET (J)
	ROYER (P)
	TCHERDAKOFF (Ph)
	THIBAULT (Ph)
	TOURNEUR (R)
	VILLIAUMEY (J)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D)
	ALISON (J)
	CANLORBE (P)
	GORIN (R)
	LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	LESTRADET (H)
	MALLET (R)
	MINKOWSKY (A)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	REY (J)
	RIBIERRE (M)
	ROSSIER (A)
	VIALATTE (J)
	WANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A) LAURENT (D) SCHERRER (J) Pr. s. ch. VASSEUR (B)
Physique médicale	CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) M.conf. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C) Pr. s. ch. TUBIANA (M) M.conf.
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) MEYER (A) RENAULT (P) SORS (Ch)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P) THIEFFRY(S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL(G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN(A)
Conservateurs Melles	DUMAITRE (P) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes Grands-Pères

A mes Grands-Mères

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

Qui m'a orientée vers les études médicales et à qui je dois tout

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance

A mon Frère

A tous les Miens

A mes Amis

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur FEVRE

Monsieur le Professeur JUDET

Monsieur le Docteur MORIN

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Professeur KAPLAN

Monsieur le Docteur BOUSSER

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Docteur BONNETTE

Monsieur le Professeur MORIN

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Monsieur le Docteur BRETON

A Monsieur le Professeur Jacques VIALATTE

Dont les conseils m'ont
été précieux

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES INFECTIONS A VIRUS HERPETIQUE
CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE PETIT NOURRISSON

-:-:-:-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Les récents et rapides progrès de la virologie et de l'immunologie ont permis de donner à des tableaux anatomocliniques une signification étiologique qui leur était jusque là refusée. Et si en matière de septicémie virale, le pronostic reste sombre, les armes anti-infectieuses étant ici inefficaces il n'est cependant pas inutile de mieux connaître l'agent responsable, les réponses sérologiques qu'il donne, le mécanisme pathogénique par lequel il agit.

C'est le cas des virus herpétiques, dont on a pu isoler différents types responsables de formes cliniques et de localisations anatomopathologiques diverses. L'Herpès Zoster est responsable du zona des gens âgés, et peut-être sous une forme parente de la varicelle des enfants. Mais l'Herpès Simplex, lui, a été trouvé dans des affections diverses, eczéma du nouveauné et du nourrisson, encéphalites et méningites, toutes formes d'évolution généralement bénigne. Pourtant il a été isolé avec une relative fréquence, ces dernières années, d'états cliniques des plus sévères, aboutissant à la mort. Il s'agit alors soit d'une atteinte d'abord localisée, cutanée, mais dont l'extension et la généralisation entraînent rapidement une issue fatale. Il faut opposer les encéphalites et méningites herpétiques, le plus souvent bénignes, des hépatites dues au même virus, et qui,

elles, en se généralisant, provoquent le décès. Dans d'autres formes mortelles, c'est vraiment d'une septicémie virale qu'il s'agit, rapidement au-dessus des ressources de la thérapeutique.

Nous pensons que les viroses herpétiques du nouveau-né et du petit nourrisson méritent d'occuper en pédiatrie un rôle non négligeable ; malgré la rareté des cas, la diversité des expressions cliniques, les problèmes pathogéniques posés, les possibilités actuelles d'un diagnostic biologique, les lésions anatomopathologiques provoquées, autant de faits dont l'intérêt pratique d'abord, théorique ensuite, n'a pas besoin d'être souligné.

Nous avons adopté le plan de travail suivant : tout d'abord, nous préciserons la position nosologique de ces viroses herpétiques du premier âge, en situant les formes mortelles qui sont au centre de notre étude ;
après un rapide "Historique" des travaux qui ont abouti à la connaissance de la maladie herpétique du premier âge, nous en verrons les aspects cliniques, puis les caractères virologiques et sérologiques, et enfin les particularités anatomopathologiques. La thérapeutique des formes septicémiques reste à trouver.

-:-

- II -

POSITION NOSOLOGIQUE

-:-

Dans ses formes classiques, l'herpès se caractérise cliniquement par une éruption au niveau de la peau et des muqueuses, de vésicules diversement groupées, sur une base érythémateuse. Cette éruption peut siéger n'importe où, mais avec une prédilection pour les régions péri-orificielles.

On comprend alors que l'herpès a été longtemps considéré comme une dermatose, et parfois aussi confondu avec d'autres affections cutanées d'aspect analogue ; mais avec l'acquisition de méthodes en particulier sérologiques et virologiques très poussées, il a été possible, ces dernières années, de rattacher ces diverses manifestations en apparence voisines à des étiologies fort différentes. Le terme d'herpès ne désigne plus alors qu'un type de lésion cutanée, sans préjuger de sa cause. On a pu ainsi distinguer l'herpès zoster ou zona, l'herpès circiné, qui relève d'une tricophytie ; on parlait aussi jadis de l'herpès symptomatique susceptible de survenir au cours d'une maladie fébrile, et d'herpès essentiel, manifestation, pour beaucoup d'auteurs, d'un trouble humoral, et l'on a parlé de "diathèse herpétique", et même "d'herpétisme".

Actuellement, les conceptions sont toutes différentes, puisqu'il a été établi que l'herpès, quelles que soient les circonstances de

son apparition, est toujours dû à un virus filtrant. Par conséquent, le terme d'herpès ne peut s'appliquer qu'à une infection virale spécifique, dont on a pu préciser les caractères par l'inoculation à l'animal.

Donc, affection toujours identique à elle-même, de nature toujours virale, l'herpès représente une entité définie, encore que susceptible d'apparaître dans des conditions différentes. On peut voir survenir un herpès secondaire à une infection, à une intoxication, représentant alors les manifestations d'un virus de sortie. On observe également des herpès primitifs, isolés, véritables affections autonomes. On le voit également au cours d'infections aiguës, pneumococcies, surtout pneumonie, grippe avec complications pulmonaires ; méningococcies, spirochétose, paludisme. Dans les formes primitives, on se trouve devant un tableau infectieux aigu, une fièvre herpétique dont l'autonomie paraît discutable. Bulleux, d'aspect pemphygoïde, ou fruste et sans vésicule, l'herpès douloureux se distinguera du zona, plus douloureux, à topographie caractéristique ; il existe des herpès récidivants, cataméniaux ; le siège de l'herpès est variable, facial, pharyngé et amygdalien, génital.

Mais l'attention a été attirée également sur les localisations nerveuses de l'herpès, dont le virus est expérimentalement neurotrope. On est ainsi arrivé à décrire les méningites herpétiques d'évolution spontanément et rapidement bénigne, très rares d'ailleurs ; les encéphalomyélites herpétiques, cliniquement encéphalites graves, mortelles,pouvant survenir en dehors de toute éruption initiale. Mais ici encore, cette localisation paraît exceptionnelle. L'isolement du virus herpétique simplex a permis de grouper les manifestations cliniques dont il est responsable et aussi d'établir rapports et

différences avec les autres virus herpétiques, et les autres affections voisines par leur topographie : le zona, l'encéphalite épidémique.

Le virus zonateux, ou varicello-zonateux, ne présente pas au microscope électronique de différences fondamentales avec le virus herpétique simplex. Pourtant, tous les avis concordent pour les séparer :

immunité dans le zona, persistance des douleurs, négativité de la réaction de fixation du complément du sérum chez les malades herpétiques vis-à-vis d'un antigène zonateux ; expérimentalement, facilité du passage en série du virus herpétique, rareté avec le virus zonateux. Aussi, malgré leurs ressemblances cliniques, herpès et zona sont deux affections différentes, dues à deux virus n'ayant aucun rapport entre eux sur le plan antigénique.

Dans les formes neurologiques de l'herpès, la question est posée des rapports et différences avec l'encéphalite épidémique. Cliniquement, les deux affections diffèrent profondément : l'encéphalite de von Economo ne récidive pas, ne s'accompagne pas d'éruption d'herpès, connaît des caractères épidémiologiques différents. Mais sur le plan expérimental, les différences sont moins tranchées et des auteurs de premier plan, LEVADITI, HARVIER, à la suite de travaux faits au cours de la première grande épidémie d'encéphalite dite léthargique, ont pensé que les virus étaient proches parents, voire identiques. L'inoculation de Lapins avec du matériel provenant de l'encéphale de malades morts d'encéphalite a permis dans trois cas d'obtenir du virus herpétique. D'autres faits sont en faveur de la possibilité d'adaptation neurotrope du virus herpétique, dont les propriétés se modifient lors de passages de cerveau à cerveau, les lésions cutanées, la kératite, disparaissent du

tableau anatomoclinique. Quelle que soit la voie d'inoculation, un tel virus modifié gagne alors immédiatement le cerveau. D'où l'opinion de P. LEPINE selon laquelle le virus encéphalitique découle du virus herpétique, par une adaptation progressive. L'ubiquité du virus herpétique a été très critiquée : à quoi P. LEPINE réponde que le virus herpétique est le seul à avoir été obtenu à partir de matériel d'encéphalitiques. Dans aucune autre maladie, hormis l'encéphalite épidémique, on ne trouve le virus herpétique dans le névraxe, en tant que virus de sortie. On a objecté à cette affirmation qu'il s'agissait sans doute d'un virus de rencontre. Enfin deux autres types d'affections virales ont été rapprochées de l'herpès simplex, encore que les virus responsables soient différents au point de vue antigénique; il s'agit de maladies animales qui parfois peuvent frapper l'homme ;
la maladie d'Aujeski, dite pseudo-rage des animaux domestiques, la myélite ascendante par virus B ; vue chez certains Singes, et transmise à l'homme par morsure.

Ne considérant que les encéphalites et méningites de l'herpès, J. CAMBIER a lui aussi cherché à situer l'infection sur le plan nosologique. Cet auteur rappelle que la discussion est classique sur les rapports unissant le virus herpétique et le virus de la maladie de von Economo. Il reconnaît que le virus de l'herpès est le seul agent infectieux qui ait été isolé avec une certaine fréquence à partir de malades atteints d'encéphalite épidémique. Mais il est également certain, poursuit CAMBIER, que la distribution des lésions, leur aspect histologique ne sont pas en faveur d'un rapprochement entre encéphalite épidémique et encéphalites dont la nature herpétique a pu être indiscutablement démontrée. Il faudrait pouvoir étudier systématiquement les anticorps à la période ai-

guë et à la convalescence de la maladie pour trancher facilement le problème.

Un autre problème, plus d'actualité, est celui des rapports éventuels entre encéphalite herpétique et encéphalite à inclusions acidophiles (DAWSON). La présence d'inclusions acidophiles est encore mal expliquée puisque GOODPASTURE parle de colonies de virus, COWDRY de réaction nucléaire non spécifique. Ces inclusions ne sont pas le fait exclusif de la maladie herpétique, et elles ont été observées également dans le zona, la varicelle, et nombre d'autres viroses. On admet généralement que certaines encéphalites aiguës à inclusions correspondent vraisemblablement à des encéphalites herpétiques méconnues, mais aussi que d'autres doivent en être séparées : cela en particulier dans le cas d'encéphalite subaiguë à inclusions (DAWSON, et plus récemment BRAIN, GREENFIELD et RUSSEL) qui diffère de l'encéphalite herpétique :

- cliniquement, par sa durée, étendue sur plusieurs mois, par son tableau de démence progressive, par les myoclonies de la face et des membres ;

- histologiquement, par la présence d'inclusions non seulement dans le noyau, mais aussi dans le cytoplasme, où elles forment de volumineuses masses homogènes.

Il faut enfin envisager, dans la conception générale de la maladie herpétique, la méningo-encéphalite. Des études immunologiques ont montré que beaucoup d'adultes ont acquis des anti-corps anti-herpétiques, cette immunologie sérologique étant principalement acquise dans l'enfance, avec une précocité particulière dans les classes sociales à hygiène et niveau de vie peu satisfaisants. Jusqu'a l'âge de six mois, le nouveau-né serait protégé par l'immu-

nité maternelle. Cette affirmation s'accorde mal avec les exemples que nous allons citer, de maladie herpétique mortelle du nouveau-né et du jeune nourrisson. Cependant la première infection par le virus herpétique assurant l'immunité est souvent latente, avec parfois éruption, syndrome général, céphalée, fièvre, malaise. Malgré l'immunité humorale ainsi acquise la plupart des individus restent indéfiniment porteurs du virus, le seul réservoir, la seule source de dissémination, étant en effet humains. Dans les formes récidivantes, il s'agirait d'une dissociation entre immunité humorale et immunité tissulaire. L'infection initiale a donné un tableau clinique très important, les poussées successives, au contraire, ne s'accompagnent pas de signes généraux.

On est ainsi arrivé à penser que la méningo-encéphalite ne serait qu'un aspect particulier de la première infection par le virus herpétique, chez un sujet encore dépourvu de toute résistance humorale ; la porte d'entrée ou bien demeure inconnue, ou bien se manifeste par une éruption contemporaine du syndrome neuro-méningé, ou encore sans rapport chronologique avec lui.

On s'est enfin demandé si les méningites lymphocytaires curables ne comportaient pas parfois aussi une étiologie herpétique. Pour certains, cette hypothèse s'appuie sur les très grandes variations de fréquence relative de l'étiologie herpétique dans les statistiques consacrées à ces méningites curables, variations qui proviendraient précisément des différences de populations sur lesquelles ces recherches ont été faites.

Dans la forme anatomoclinique désignée par le terme de maladie herpétique, observée plus particulièrement chez le nouveau-né (très sou-

vent prématuré) les particularités sont bien caractérisées, superposables d'un cas à l'autre ; et si des études virologiques n'ont pas été faites dans toutes les observations, la grande analogie des observations autorise à accepter l'autonomie nosologique, anatomoclinique et virale, de l'affection qui nous occupe.

-:-

- III -
HISTORIQUE
-:-

Depuis le début de notre siècle, on soupçonnait la maladie herpétique d'être susceptible d'atteindre le système nerveux, cela en un temps où l'origine virale de l'affection n'avait pas été établie. Des observations anciennes de GRIESINGER, de LANCEREAUX, ont été complétées du cas de RAVAULT et DARRE (1904) concernant une méningite lymphocytaire latente au cours d'herpès génitaux. L'étiologie virale fut établie en 1912 par GRUTER. Mais DOERR en 1920 fit une constatation capitale : chez les animaux d'expérience, et surtout chez le Lapin, le virus nouvellement découvert se montrait très neurotrope. BLANC en 1921 rapprocha le virus herpétique et l'agent isolé en 1920 par LEVADITI & HARVIER à partir du système nerveux d'un sujet mort d'encéphalite épidémique. LEVADITI, HARVIER et NICOLAS affirment alors l'identité des deux virus, point de départ d'une longue controverse ; car si dans une dizaine de cas le virus herpétique a bien été isolé de maladies de von Economo les échecs d'isolement viral sont beaucoup plus nombreux; de plus les cas positifs ne présentaient rien de spécifiques, puisque le virus herpétique a été trouvé dans le L.C.R. de sujets atteints de neurosyphilis, et même chez des individus sains en apparence.

ANDREWES & CARMICHAELS en 1930 publiant le résultat d'enquêtes immunologiques, arrivent à

la conclusion selon laquelle la proportion des sujets ayant acquis une immunité contre le virus herpétique est élevée lorsque il y a eu antécédent d'encéphalite épidémique, mais non supérieure à la proportion trouvée chez les adultes normaux. Enfin la constatation des inclusions intra-cellulaires dans la maladie de von Economo n'est pas un argument d'identité, car il leur manque l'aspect particulier des inclusions intranucléaires éosinophiles du type A si caractéristiques dans les lésions cutanées de l'herpès, et dans l'encéphalite expérimentale.

En 1925, TODOROVITCH pouvait décrire le comportement de la réaction de fixation au cours des inoculations herpétiques chez l'homme et chez le Singe, STROIAN quatre ans plus tard, montrait ce qu'était cette réaction de fixation du complément chez le Lapin immunisé contre le virus herpétique.

C'est en 1935 que fut publiée l'observation princeps de HASS concernant ce que l'on appelle dorénavant la maladie herpétique du nouveau-né. Il s'agissait d'un premier enfant, prématuré pesant à la naissance 1500 grammes, mesurant 40 centimètes et décédé au quatorzième jour dans un tableau de fièvre sans ictère. La vérification montra la présence de nodules de nécrose dans le foie, les surrénales, avec à la limite des foyers de nécrose, des inclusions intra-nucléaires acidophiles. HASS conclut à une hépatite virale, probablement herpétique.

Trois ans plus tard, en 1938 par conséquent, G. de MORSIER consacre une étude d'ensemble aux encéphalites herpétiques. JANBON et CHAPTAL parlent en 1942 du "problème de la méningite herpétique" dont FINGERLAND s'occupe également en 1950 à propos d'un cas cette fois d'encépha-

lite herpétique.

L'observation de QUILLIGAN, publiée en 1951 a un intérêt particulier qui manquait jusqu' alors aux cas relatés : l'isolement du virus et son identification. La mère avait eu neuf jours avant son accouchement, une poussée d'herpès labial, gingival et lingual, dont il restait quelques lésions lors de la naissance de l'enfant. L'appareil génital était indemne. La mère n'a vu son bébé qu'au troisième jour et n'a commencé à l'allaiter qu'au quatrième jour. La première semaine s'écoula sans histoire mais au septième jour de sa vie, le nouveau-né présente une éruption érythémato-vésiculeuse du thorax, d'extension rapide malgré un traitement par la sulfadiazine. Au neuvième jour apparaissent de la dyspnée, une cyanose avec somnolence, convulsions, fièvre, mort au douzième jour, soit après cinq jours de maladie. La vérification montra des foyers de nécrose hépatique avec inclusions intra-nucléaires. Le virus herpétique a été isolé et dans les lésions cutanées, et dans les lésions hépatiques.

ZUELZER et ses collaborateurs en 1952 apportent huit cas d'atteintes viscérales et hépatiques d'évolution fulgurante chez le nouveau-né; un de ces huit cas comporte l'isolement du virus herpétique ; cette même année 1952, SCOTT, BLANK et BURGOON publient une étude sur l'infection herpétique infantile en insistant sur ses manifestations cliniques inhabituelles ; GAJDUSEK et ROBBINS toujours en 1952 montrent que le diagnostic des infections par virus herpétiques simplex est possible par la fixation du complément. FLORMAN et MINDLIN décrivent un herpès simplex généralisé chez un nouveau-né prématuré âgé de onze jours. Puis ce sont les observations de N.E. FRANCE et WILMERS en 1953 concernant une hépatite et une encéphalite

herpétiques chez des jumeaux nouveau-nés, celle de PUGH et NEWNS, avec isolement et identification du virus herpétique chez un nouveau-né qui finalement décède au 42e jour. Suivent les observations de Mac DOUGAL (1954): hépatite herpétique mortelle chez un nouveau-né ; de EPSTEIN, la même année 1954. R. CLEMENT consacre une étude aux méningites à virus, et y fait figurer l'étiologie herpétique. BARROW en 1954 toujours isole le virus herpétique simplex d'un eczéma infantile ; THIEFFRY et collaborateurs publient en 1955 un cas d'encéphalite herpétique curable avec étude immunologique et virologique. RIVRON MORDRET consacre sa thèse (Paris 1955) à l'herpès généralisé du nourrisson. MOZZICONACCI et collaborateurs montrent ce qu'est la maladie herpétique du nouveau-né, ou hépatites à virus herpétiques du premier âge. Le TAN VINH et M. LELONG à propos d'une observation personnelle, font un exposé détaillé de la maladie herpétique du nouveau-né tandis que DEBRE s'attache à l'herpès généralisé du nourrisson. DASCOMB et ADAIR publient le résultat de leurs recherches sérologiques dans les infections à virus Herpétique Simplex ; J. CAMBIER toujours en 1955 montre ce que sont les encéphalites et méningites herpétiques humaines, dont SOHIER indique le diagnostic biologique. BATTESTI en 1956 fait un exposé d'ensemble sur la question "Herpès".

Prenant surtout une position nosologique, F. GILLOT, SCHAEFER et leurs collaborateurs envisagent la maladie herpétique du nourrisson, mais aussi ses limites, à propos d'un cas personnel (1958).

BIRD et GARDNER en 1959 apportent un nouveau cas d'herpès simplex généralisé chez le nouveau-né. M. LAMY et collaborateurs en observent deux cas en 1960, NEIMANN un autre cas

en 1961, avec vérification macroscopique et histologique, et surtout étude virologique ayant permis d'isoler intra vitam un virus herpétique dans la gorge et les selles, virus retrouvé post mortem dans de nombreux organes. On a pu établir ici la notion de primo-infection herpétique de la mère et d'un autre enfant de cette même famille, dans les jours qui avaient précédé la naissance.

Nous reviendrons plus en détail sur les cas susceptibles d'enrichir le dossier de la maladie herpétique du nouveau-né. Mais déjà cette rapide énumération nous montre que malgré sa rareté, l'affection a été observée par un certain nombre d'auteurs et généralement étudiée avec soins : car l'intérêt soulevé par la maladie herpétique du premier âge est à la fois dogmatique, et pratique ....

-:-

- IV -
ETUDE CLINIQUE
-:-

Avant de donner le résumé d'un certain nombre d'observations qu'il nous a été possible de collationner et de les résumer sous forme de tableaux étudions schématiquement comment se manifeste l'infection herpétique chez le nouveau-né et le nourrisson.

1) Maladie herpétique du nouveau-né

Le plus souvent est réalisée une atteinte polyviscérale ou maladie herpétique généralisée néo-natale dans laquelle on distinguera :
- l'herpès viscéral ou hépatite herpétique
- l'encéphalite herpétique.

a - Hépatite herpétique du nouveau-né

C'est le tableau d'une infection sévère atteignant très souvent un prématuré ou un nouveau-né avec des poids de naissance faibles : 1500 g dans le cas de HASS, 1330 g, 2380 g, 2550 g pour les observations de ZUELZER, 2410 g dans le cas de Le TAN VINH et M. LELONG. Parfois il s'agit de jumeau : observations de ZUELZER, STULBERG, FRANCE, WILMERS, COLEBATCH, parfois aussi enfant né à terme et ayant un poids de naissance normal. Un deuxième fait à noter est que la maladie herpétique du nouveau-né frappe parfois mais non constamment, l'enfant d'une femme ayant été elle même atteinte

d'herpès simplex au cours de sa grossesse. C'est ainsi que dans le cas de QUILLIGAN, la mère avait présenté, neuf jours avant l'accouchement, un herpès labial ; que dans l'un des cas de ZUELZER, on relève une éruption vésiculeuse et prurigineuse au niveau de la vulve chez la mère pendant les premiers mois de la grossesse. Mais dans bien des cas, ou bien on ne parle pas de l'état de la mère pendant la grossesse, ou bien il est signalé que celle-ci s'est déroulée normalement, ou bien la contamination est passée inaperçue.

Le tableau clinique

Il ne se constitue guère qu'après quelques jours au cours desquels l'enfant se développe normalement.

Dans les 15 cas réunis par DEBRE en 1955, l'évolution totale a été dans les 13 mortels de 6 jours au moins, de 42 jours au plus : 6 jours, 2 cas de 7 jours, 2 cas de 9 jours, 1 cas de 10 jours, 1 de 11 jours, 2 cas de 12 jours, 1 cas de 14 jours, 1 de 13 jours, 1 de 42 jours.

Le début est brutal se manifestant par des signes d'infection générale : dyspnée, hyper ou hypothermie, refus de boire, tendances syncopales et convulsions inconstantes, syndrome hémorragique, ictère ou hépatomégalie presque constamment.

On est en présence d'un tableau banal d'infection du nouveau-né, mais le tableau clinique s'enrichit à la période d'état :

1) Lésions cutanéo-muqueuses :

Malheureusement inconstantes (Le TAN VINH n'observe aucun signe initial cutanéo-muqueux), elles sont d'une extrême importance pour orien-

ter le diagnostic.

Le début s'effectue le plus souvent par une éruption cutanée ou muqueuse, au niveau du thorax (QUILLIGAN) ou de la face d'aspect typique : vésicules en bouquets à liquide clair, parfois aussi par une stomatite ou une conjonctivite (cas de ZUELZER débutant par une conjonctivite suivie d'éruption bulleuse faciale et thoracique).

2) Atteinte hépatique

Elle est constante mais de manifestation variable.

Un ictère est souvent signalé : cas de Le TAN VINH, ZUELZER, LELONG, WILLIAMS, COLEBATCH, LAMY, NEIMANN. Sa date d'apparition est variable et il peut être difficile de le distinguer de l'ictère physiologique du nouveau-né. Quant à l'hépatomégalie, elle ne peut pas toujours être mise en évidence à l'examen clinique mais elle est presque toujours retrouvée à l'autopsie. Elle peut s'associer à une splénomégalie.

Le syndrome hémorragique est fréquent également ; il se manifeste sous la forme d'hématémèses de moelena le plus souvent, parfois sous la forme de pétéchies d'hémorragies cutanées et muqueuses. La coagulation n'a guère été explorée, mais dans quelques cas, le taux de prothrombine était inférieur à 50 p.cent.

3) Signes neurologiques

Ils n'attirent pas l'attention dans cette forme. On peut néanmoins noter dans plusieurs observations des convulsions.

4) Signes cardio-pulmonaires

Cliniquement troubles respiratoires à type de dyspnée s'associant très fréquemment a une cyanose.

Radiologiquement on constate des opacités non homogènes et mal limitées ceci assez fréquemment (8 observations).

5) Signes digestifs

Banaux à type d'anorexie, de vomissements, de diarrhée.

6) Signes généraux

L'état général s'altère souvent très vite ce dans un tableau d'hyper ou d'hypothermie et l'évolution se fait toujours vers la mort dans un délai variable d'une dizaine de jours environ.

Les examens complémentaires

Ils ne sont pas d'une grande aide dans cette infection.

On peut néanmoins noter de façon constante une anémie normo ou hypochrome et une leucocytose de taux variable aux alentours de 20.000 globules blancs mais encore faut-il interpréter les chiffres trouvés en considérant l'âge du nouveau-né, celui-ci ayant une formule sanguine très différente du grand enfant et a fortiori de l'adulte.

Dans plusieurs observations taux de prothrombine effondré et diminution du chiffre des plaquettes.

Quant aux examens bactériologiques des lésions cutanéo muqueuses ils ont plusieurs fois mis en évidence la présence d'un germe associé : streptocoque staphylocoque doré, les hémocultures elles étant négatives.

Le diagnostic différentiel se posera essentiellement avec :

1) les ictères néo-nataux
et l'on éliminera :
- la maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle
- Rh - étude du groupe Rh de l'enfant.
Coombs direct.
- ABO recherche d'hémolysines chez la mère et l'enfant - Test de Munck Andersen.

- Les autres hépatites néo-natales :
- Toxoplasmose congénitale.
La clinique, malformations craniennes avec calcifications cérébrales, microphtalmie, mais surtout les réactions sérologiques (Réaction de fixation du complément - test de lyse du toxoplasme ou Dye-Test) trancheront le diagnostic.

- Hépatite à virus A ou B.
Là, épreuves fonctionnelles hépatiques, transaminases.

- La maladie des inclusions cytomégaliques : est plus délicate à éliminer et l'on recherchera dans le culot de centrifugation des urines, les cellules à inclusions cytomégaliques.

	Auteurs	Herpès de la mère	PN.	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio-pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
I	HASS (G.M) 1935		1,350kg	11e j				anorexie
II	QUILLIGAN (J.J.) WILSON (J.L) 1951	gingivo-stomatite 9 j avant accouch.	?	7e j	vésicules thoraciques	dyspnée cyanose	torpeur convulsions opisthotonos	
III	ZUELZER (W.W) STULBERG (C.S) 1952	herpès génital récurrent début grossesse	1,330kg jumeau	5e j	-conjonctivite -vésicules paupières bras D tempe D -stomatite	dyspnée	somnolence	diarrhée

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo. Pathologie	Etude virologique	Etude sérologiques
I	HASS (G.M) 1935	Hématémèses **Melaena**		↘	14e j	Foie + Surrénales +		
II	QUILLIGAN (J.J) WILSON (J.L) 1951			↗	12e j	Foie +	peau + foie +	Mère : A.N : + 4 sem. après stomatite
III	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952	Hématémèses	Ictère	↗	13e j	Foie + Surrénales + Poumons+ Reins +	foie +	Mère : A.N. : + 12 j après l'accouch.

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio-pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
IV	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952		2,550kg	5e j	pustules sur le tronc	cyanose	somnolence	
V	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S) 1952		2,180kg	8e j	conjonctivite ulcérations palpébrales	dyspnée		diarrhée
VI	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952		2,380kg	6e j	conjonctivite ulcération cutanée (main)			

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
IV	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952	hématémèses	Ictère Hépato-splénomégalie Proth. ↘ 10%	↗	10e j	foie + rate + oesop. + pustules +		
V	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952		Proth. 20 %	-	9 e j	foie + surrénales + poumons + rate, reins + oesop. estomac +		
VI	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952	hémorragies aux points de piqûres		-	6e j	foie + surrénales + rate + oesoph.+		

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio-pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
VII	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952	état fébrile au moment de l'accouchement	2,980kg	5e j		dyspnée cyanose si.radio	opisthotonos	
VIII	FRANCE (NE) WILMERS (M.J.) 1953	urticaire + fièvre au moment accouch. et pdt 48 h.	2,300kg ler jumeau	4e j		cyanose	nystagmus convulsions	
IX	FRANCE (N.E) WILMERS (M.J.) 1953	urticaire + fièvre au moment de accou.	2,350kg ler jumeau	lle j			somnolence convulsions	anorexie

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
VII	ZUELZER (W.W.) STULBERG (C.S.) 1952	hématémèses hémorragies aux points de piqûres **melaena**	ictère hépato spléno mégalie	↘	7e j	foie + surrénales + poumons + rate + moelle os. +		
VIII	FRANCE (NE) WILMERS (M.J) 1953	hématémèses	ictère	↗	7e j	foie +		
IX	FRANCE (N.E.) WILMERS (M.J) 1953	hématémèses **melaena**	ictère	-	16e j	foie +		

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N.	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio-pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
X	PUGH (R.C.B) NEWNS (G.H) DUDGEON (J.A.) 1954		3,090kg	8e j	stomatite	cyanose		vomissements
XI	Mac DOUGALL(R.A) BEAMEER (P.R) HELLERSTEIM(S) 1954		3,060kg	6e j				
XII	LELONG (M.) ALISON (E) Le Tan VINH 1955		2,410kg	6e j		cyanose		anorexie

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
X	PUGH (R.C.B) NEWNS (G.H) DUDGEON (J.A) 1954	Pétéchies		↗	42e j	foie +	foie +	Mère : A.N : taux élevé Enfant : taux faible
XI	Mac DOUGALL(R.A) BEAMEER (P.R) HELLER-STEIM(S) 1954	hématémèses melaena hémorragies cutanées		↗ puis ↘	12e j	foie +	foie +	
XII	LELONG (M.) ALISON (E.) Le Van VINH 1955		Ictère	-	9e j	foie + surrénales + oesoph.+ rate + myocarde +		

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio-pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
XIII	DEBRE(R) MOZZICONACCI(P) RIVRON (E) HABIB(R) 1955		3,230kg	1er j hospit. à 2m½	éruption érythémateuse et purpurique généralisée stomatite laryngite	radio: opacité sous claviculaire D		
XIV	WILLIAMS (A) JACK(I.) 1955		3 kg	6e j		pneumopathie tachycardie	somnolence convulsions	vomissements
XV	WILLIAMS (A.) JACK(I.) 1955		1,500kg	6e j	rash érythématomaculaire	cyanose néo-natale atélectasie	somnolence	diarrhée

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
XIII	DEBRE(R) MOZZICONACCI(P) RIVRON (E) HABIB(R) 1955	Hémorragies cutanées et muqueuses	Ictère précoce Hépato spléno. mégalie Proth. 59 %	-	2 m ½	foie + rate + oesoph.+ péricarde + surrénales +		Mère : A.N = 0 3 mois après accouchement
XIV	WILLIAMS (A.) JACK (I) 1955	Hématémèses Pétéchies	Hépato mégalie	-	12e j	foie + surrénales + oesoph.+ poumons+	foie +	Mère A.F.C= 0
XV	WILLIAMS (A.) JACK (I) 1955		Ictère	/	11e j	foie + surrénales +		

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
XVI	COLEBATCH (J.H.) 1955		3 kg	12e j	Vésicules purulentes (main D. jambe G.dos) Ulcération du palais			
XVII	COLEBATCH (J.H.) 1955		1,500 jumeau	5e j		cyanose dyspnée		vomissements diarrhée
XVIII	ERICSON (H) IVEMACK (B.J) JOHNSON(T) ZETTERSTRÖM(R) 1958		2,650	8e j	conjonctivite rhinopharyngite	pneumopathie	méningite à staphylo.	

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
XVI	COLEBATCH (J.H.) 1955		splénomégalie	↗	7e j	foie +		
XVII	COLEBATCH (J.H.) 1955		ictère	↗	5e j	foie +	foie + cerveau+	
XVIII	ERICSON (H.) IVEMACK (B.J.) JOHNSON (T.) ZETTERSTROM(R) 1958	Hémorragies cutanées	hépatomégalie	↗	15e j	foie + rate + surrénales + oesop.+ coeur + cerveau +		

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
XIX	BIRD(T) GARDNER (P.S) 1959		à terme	2le j	vésicule cutanée dorsale	collapsus	convulsions	
XX	LAMY(M) JAMMET (M.L) GRANJON (A.) VESLOT(J) DANIEL(P) NEZDOF(C) COTTIN(C) 1960	rupture utérine au 8e mois fièvre à 39°	2,850kg mort apparente	6e j		pneumopathie		
XXI	FELDER(J) MÜHLETALER(J) KRECK(V) 1960		3,900kg	3e j		cyanose troubles conduction auriculaire	convulsions	anorexie diarrhée

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
XIX	BIRD (T) GARDNER (P.S) 1959		Hépatomégalie Splénomégalie		22e j	foie + surrénales + vésicule +	foie +	
XX	LAMY(M) JAMMET (M.L) GRANJON(A) VESLOT(J) DANIEL(P) NEZDOF(C) COTTIN(C) 1960		Ictère 2e j		8e j	foie + rate +	foie +	Mère A.N= 0 A.F.C= 0 4 mois après accouchement
XXI	FELDER(J) MÜLLE-TALER(J) KRECK(V) 1960	Hématémèses moelena	hépatomégalie splénomégalie		14e j	foie + surrénales + oesop.+	foie + surrénales+ oesop.+ coeur + cerveau+	Mère A.N = 0 A.F.C= 0

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
XXII	TUCKER(ES) SCOFIELD (G.F) 1961	épisode fébrile après accouchement	2,740	5e j		cyanose opacités disséminées (radio)	somnolence	anorexie
XXIII	TUCKER(ES) SCOFIELD (G.F) 1961			13e j	éruption vésiculeuse généralisée	insuffisance respiratoire		
XXIV	BERNARD(R) PAYON (H) TAMALET(J) AUDIBERT (G) 1961		2,450	10e j	éruption vésiculeuse: oreilles thorax-langue-membres hydrocèle	cyanose dissociation auriventri. opacité des 2 champs pulmonaires		anorexie vomissements

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
XXII	TUCKER(ES) SCOFIELD (G.F) 1961		hépatomégalie		8e j	foie + surrénales + oesophage +		
XXIII	TUCKER(ES) SCOFIELD (G.F) 1961				15e j	foie + surrénales + poumons + pancréas+ reins +		
XXIV	BERNARD(R) PAYON (H) TAMALET(J) AUDIBERT (G) 1961		hépatomégalie subictère		20e j	foie + poumons + myocarde +	vésicule + cerveau + hydrocèle +	

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo muqueuses	Signes cardio pulmonaires	Signes nerveux	Signes digestifs
XXV	NEIMANN (N) PIERSON (M) de LAVERGNE (E) GILGEN-KRANTZ(S) OLIVE (D) 1962	stomatite 4 j.avant 5 j.après l'accouchement	4 kg	7e j	vésicules palpébrales-labiales exanthème: (tronc) ulcérations (langue) conjonctivite	cyanose opacités pulmonaires	convulsions raideur de la nuque	diarrhée vomissements
XXVI	MÖBIUS(G) MÖBIUS(M) 1963	épisode fébrile 8 j. avant accouch.	2,450	8e j		cyanose pneumopathie		candidose

	Auteurs	Signes hémorragiques	Ictère foie rate	T°	Evclut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
XXV	NEIMANN (N) PIERSON (M) de LAVERGNE (E) GILGENKRANTZ(S) OLIVE (D) 1962	hématémèses moelena	hépatomégalie ictère		13e j	foie + surrénales +	rate + poumon + gorge + selles + LCR + cervelet +	
XXVI	MÖBIUS(G) MÖBIUS(M) 1963	hémorragies nasales et buccales		↗	14e j	foie + surrénales +	foie + oeil +	

b - Méningo-encéphalite herpétique du nouveau-né

Le nombre d'observations de cette affection est bien moins important.

Là encore, il s'agit souvent de prématurés et l'herpès de la mère a pu être incriminé dans quelques observations comme source de contamination.

Le début est le plus fréquemment précoce : 6e au 15e j, et, très vite se constitue le tableau clinique dominé là par :

a) les signes neurologiques :
apparaissant toujours après les signes cutanéo-muqueux, quand ils existent, ils sont à type de convulsions généralisées, opisthotonos, coma, raideur de la nuque, avec à la ponction lombaire hypercytose et hyperalbuminorachie.

b) les signes cutanéo-muqueux
sont fréquents, mais peuvent manquer. Ils sont identiques à ceux précédemment décrits dans la première forme.

Il n'existe pas dans cette forme d'hépato-splénomégalie, ni d'ictère ; quant à l'évolution, elle se fait :

- soit vers la mort en quelques semaines
- soit vers la "guérison" mais au prix parfois de graves séquelles neurologiques.

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmon.	Signes nerveux et oculaires
I	SMITH (M.G) LENNETTE (EN) REAMES (NR) 1941		né à 8 mois	4e sem.			convulsions fontanelle tendue
II	PAILLARD(R) WILDI (E) WIRTH (J) 1950	Herpès vulvaire: .5e mois .accouch.	2,900 kg	6e j	6e j: éruption vésicul. cuir chevelu-tronc membres conjonctivite ulcération du palais		11e j:S.méningés et encéphalitiques(convulsions) kérato-conjonctivite
III	FLORMAN(AL) MINDLIN(RL) 1952		1,417 kg triplet	11e j	11e j:vésicules hémiface G et dos,tronc extrémités+langue-palais 5e mois: vésicules - thorax	5e mois pneumonie	21e j:convulsions 3 mois ½:chorio-rétinite aiguë bilatérale cécité 5e mois:opisthotonos-cécité ar.psychomot.

	Auteurs	L. C. R.	Hépatomégalie	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
I	SMITH (M.G) LENNETTE (E.N) REAMES (NR) 1941	liquide sanglant stérile	-	↗	mort: 5e sem.	encéphale +	encéphale +	
II	PAILLARD (R) WILDI (E) WIRTH (J) 1950	liquide citrin clair 9e j:185 éléments albumine 1,5g sucre : 0,49 12e j:82 éléments (leuco)-alb. 1g sucre : 0,77	-	↗ puis ↘	mort: 13e j	encéphale +	encéphale + liquide des vésicules +	
III	FLORMAN(AL) MINDLIN(RL) 1952	liquide trouble 21e j: 150 éléments (leuco) albumine 1 g stérile	-	↗	séquelles nerveuses graves		vésicules + LCR -	AN Enfant: taux faible à la convalescence

	Auteurs	Herpès de la mère	P.N	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmon.	Signes nerveux et oculaires
IV	EPSTEIN(A.L) CROUCH(W.L) 1954	Herpès vulvaire 1 semaine av. l'acc.	2,950	6e j	6e j:pustules cou 10ej: vésicules tronc-lèvres larynx	12e j pneumonie lobe sup. droit	17e j: convulsions généralisées
V	LAMY (M.) et collab. 1960			6e j	6e j : vésicules		méningite latente
VI	MONNET (R) SOHIER (R) TOMMASI(H) FLEURETTE(J) 1961		3 kg	15ej			15ej: mal convulsif 1 mois:hydrocéphalie ulcérat.cornée G.
VII	MITCHELL (J.E) et collab. 1963	pas antécédents herpétiques chez la mère.Herpès du père 10j av.accouch.	2,500	1 h après naissance	1eh:vésicules av.bras droit 15e h:vésicules:occiput ombilic puis nouvel.pous. à 1 m.et jusqu'à 2 ans		chorioretinite au 6e mois parésie : bras D jambe D

	Auteurs	L. C. R.	Hépatomégalie	T°	Evolut. Age de la mort	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
IV	EPSTEIN(A.L) CROUCH (W.L) 1954	6ej:éléments:0 albumine 0,75g	-	↗	séquelles nerveuses baisse acuité visuelle retard psyc mot.		vésicules -	AN Enfant 10e et 24ej :0 4 m 1/64e
V	LAMY (M.) et collab. 1960	108 éléments	-	↗	guérison		vésicules +	AFC : Mère: 0
VI	MONNET (R) SOHIER (R) TOMMASI(M) FLEURETTE(J) 1961	15ej:25 élé. (lympho)alb.1,3g 1 mois:145 élé. albumine 9,8g sucre:0,15 g stérile	+	↗	mort : 7e sem.	encéphalite nécr. pas inclusions	cerveau +	AFC: Mère: 0 Enf.22ej 1/8-1/10 29ej:1/4 1/8-42ej: 1/64-1/128
VII	MITCHELL(JE) et collab. 1963		-		guérison mais parésie bras D. jambe D. r.psy.m.		vésicules +	AN: Mère:2 s. ap.accouc. taux nor. Enf.10ej: 1/64 2em: 1/128 lan: 1/256

2) L'hépatite herpétique du nourrisson

Cette affection survient fréquemment chez des nourrissons à l'état général déficient et présentant une autre maladie : coqueluche, maladie de Kaposi, troubles digestifs, Kwashiorkor, méningite à pneumocoques, ce entre 9 et 22 mois selon les cas relevés dans la littérature.

Tableau clinique

C'est dans la majorité des cas une stomatite qui marque le début de l'infection. Celle-ci peut accompagner l'une des maladies précédemment citées.

A la période d'état :

1) Signes cutanéo-muqueux :
- stomatite très fréquente
- vésicules à liquide clair en bouquets
- maladie de Kaposi avec son altération de l'état général, son éruption caractéristique au niveau de la face et du cuir chevelu qui se constitue très rapidement faite de pustules isolées ou confluentes qui peuvent s'ulcérer.

2) Atteinte hépatique :
Elle est fréquente également (75 p.cent des cas). Elle se manifeste essentiellement par une hépatomégalie exceptionnellement accompagnée d'ictère à l'encontre de la forme du nouveau-né. Le syndrome hémorragique est plus fréquent ; il comporte : hématémèse, moelena, purpura, hémorragies gingivales.

3) Les autres signes :
- Atteinte de l'état général constante
- Hyperthermie - somnolence adynamie
- Les convulsions sont fréquentes (75 p.cent des cas).

- Quant aux troubles digestifs ils sont banaux : diarrhée - vomissements et contribuent à l'altération de l'état général.

L'évolution est assez rapide (2 semaines environ) et aboutit à la mort dans la grande majorité des cas et là beaucoup plus souvent que chez le nouveau-né, le diagnostic est fait à l'autopsie par l'anatomopathologiste qui met en évidence les lésions typiques au niveau du foie.

	Auteurs	Age Antécédent	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmo.	Signes nerveux	Troubles digestifs
I	ZUELZER (W.W) STULBERG (C.S) 1952	22 mois	stomatite	stomatite		convulsions coma	anorexie vomissements
II	ZUELZER (W.W) STULBERG (C.S) 1952	18 mois hypotrophie	stomatite coqueluche	stomatite	coqueluche	convulsions	
III	ZUELZER (W.W) STULBERG (C.S) 1952	9 sem. mégacolon	stomatite	stomatite			mégacôlon
IV	TOLENTINO (P) De MATTEIS(F) 1953	4 ans	stomatite	stomatite herpès cutané		signes méningés	diarrhée
V	PUGH (R.C.B) DUDGEON (J.A) BODIAN (M) 1955	11 mois eczéma	Kaposi	Kaposi (contracté à hôpital) ulcérations	pneumopathie		diarrhée déshydratation

	Auteurs	Hépatomégalie Signes hémorragiques	T°	Evolution	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
I	ZUELZER(W.W) STULBERG(C.S) 1952	gros foie ictère hémorragies gingivales	↗	mort en 18 j.	foie + reins + rate + oesp. +		
II	ZUELZER(W.W) STULBERG(C.S) 1952	gros foie	↗	mort en 15 j.	foie + oesop. + amygd.+ langue +		
III	ZUELZER(W.W.) STULBERG(C.S) 1952		↗	mort en 6 semaines	foie +		
IV	TOLENTINO(P) De MATTEIS(F) 1953	gros foie melaena	↗	guérison	Ponct. biop. foie +	vésicules +	
V	PUGH(RCB) DUDGEON (JA) BODIAN (M) 1955		↗	mort en 10 j	Peau + surrér.+	peau + ante et post mortem	

	Auteurs	Age Antécédent	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmo.	Signes nerveux	Troubles digestifs
VI	BRAIN (R.T) PUGH (RCB) DUDGEON (J.A) 1957	9 mois eczéma	Kaposi	Kaposi (contracté à hôpital) glossite	dyspnée collapsus	coma	
VII	Mac KENZIE(D) et coll. 1959	16mois Kwashiorkor	stomatite	stomatite		convulsions	
VIII	Mac KENZIE(D) et coll. 1959	12mois Hypotrophie	troubles digestifs		pneumonie	convulsions	diarrhée vomissements

	Auteurs	Hépatomégalie Signes hémorragiques	T°	Evolution	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
VI	BRAIN (R.T) PUGH (RCB) DUDGEON(JA) 1957		↗	mort en 11 j	peau + langue + oesop.+ surr. +	ante mort peau, vés. + post mort surr. cerv. ggls +	AN : 1/16e au 1/1e j
VII	Mac KENZIE (D) et col. 1959			mort	foie + surr.+		
VIII	Mac KENZIE (D) et col. 1959	gros foie		mort en 7 j	foie +		

	Auteurs	Age Antécédent	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmon.	Signes nerveux	Troubles digestifs
IX	Mac KENZIE (D.) et coll. 1959	Kwashiorkor	tr.digestifs	stomatite		convulsions	diarrhée vomissements
X	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	15 mois Kwashiorkor	tr.digestifs	stomatite	bronchite	convulsions	diarrhée vomissements
XI	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	9 mois hypotro-	tr.digestifs	stomatite	toux	convulsions encéphalite	diarrhée vomissements
XII	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	15 mois	stomatite	stomatite		convulsions	
XIII	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	15 mois Kwashiorkor	stomatite	stomatite		convulsions	

	Auteurs	Hépato-mégalie	T°	Evolution	Anatomo Patho-logie	Etude virolo-gique	Etude séro-lo-gique
IX	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	Hépato mégalie purpura		mort en 12 j	foie + surr.+ bouche +		
X	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	hépato. purpura		mort en 10 j.	foie + surr.+ bouche +	foie +	
XI	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	hépato.	↗	mort en 7 j	foie + surr.+ bouche +		
XII	Mac KENZIE (D) et collab. 1959		↗	mort en 4 j	foie + surr.+ bouche +		
XIII	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	hépato.	↗	mort en 16 j	foie + bouche +	foie + rate + poumons +	

	Auteurs	Age Antécédent	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes cardio pulmon.	Signes nerveux	Troubles digestifs
XIV	Mac KENZIE (D) et collab. 1959	14 mois hypotrophie	méningite à pneumo.			convulsions méningite à pneumo.	
XV	TUCKER (E.S) SCOFIELD (G.F.) 1961	18 mois	signes pulmonaires	lésions croûteuses	toux râles bronchiques dyspnée cyanose	somnolence coma	

	Auteurs	Hépato-mégalie	T°	Evolution	Anatomo Pathologie	Etude virologique	Etude sérologique
XIV	Mac KENZIE (D) et collab. 1959			mort en 17 j	foie + surr.+	foie + rate +	
XV	TUCKER (E.S.) SCOFIELD (G.F.) 1961	hépato.		mort	foie + surr .+		

Nous pensons que l'on peut diviser la maladie herpétique du nouveau-né et du nourrisson en deux catégories :

les formes curables, qui demeurent localisées, surtout au névraxe et donnent alors les encéphalites et méningites herpétiques ; mais elles affectent beaucoup plus souvent l'enfant que le nouveau-né ou le jeune nourrisson,
les formes mortelles.

a) Formes curables

Les formes curables donnent chez l'enfant une gingivo stomatite fébrile,ou non, une encéphalite curable (cas de THIEFFRY, MARTIN, DROUHET et BOUCHARD); une paralysie faciale périphérique unilatérale, une réaction méningée discrète, une altération importante des tracés de l'électro-encéphalogramme avec apparition, dans le cas de Mme MARTIN, d'un bouquet d'herpès labial dont l'étiologie a été signée par la découverte du virus dans le L.C.R. au sixième jour, et augmentation du taux des anticorps sériques spécifiques entre le sixième et le dix septième jour.

Le cas de F. GILLOT et collaborateurs concerne un nourrisson de trois mois hospitalisé pour dermatose périnéale étendue. Né le septième de la famille, avec un poids de 5270 g, il présente depuis l'âge de 15 jours une série de manifestations pathologiques ; érythème fessier, altération ultérieure de l'état général, avec fièvre, anorexie, diarrhée, et finalement apparition de la dermatose bulleuse périnéale sur un fond érythémateux évoluant par poussées vers l'ulcération, la cicatrisation et la formation de squames. On ne trouve ni stomatite, ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni signes méningés, ni symptômes de déshydratation ; la fièvre oscille autour de 39°. Divers examens

bactériologiques, cytologiques, histologiques, font conclure à une épithéliose à virus, zona, herpès, varicelle. L'inoculation au Cobaye, la réaction de déviation du complément, font conclure à un herpès géant, bulleux, génital, d'une gravité et d'une étendue exceptionnelles. Cependant l'évolution devait se faire vers la guérison sans séquelles cutanées ni méningées, la ponction lombaire ayant fait porter en cours de maladie le diagnostic de méningite lymphocytaire.

Ce cas se rattache aux méningites herpétiques bien étudiées par RAVAUT ; les réactions du L.C.R. sont fréquentes, mais discrètes, souvent l'évolution se fait rapidement vers la guérison, avec réaction lymphocytaire parfois très forte, et s'accompagnant d'herpès. Mais l'étiologie herpétique des méningites lymphocytaires n'est indiscutable que si l'atteinte est à rechutes avec chaque fois une poussée d'herpès. Dans d'autres cas il est possible qu'il s'agisse de méningite lymphocytaire bénigne de toute autre cause avec un herpès d'accompagnement. Même si - et le cas est rare - le virus herpétique a été isolé dans le L.C.R. il n'y a encore pas de preuve formelle de la nature herpétique de la méningite, étant donné l'ubiquité du virus herpétique. Et BATTESTI conclut que la méningite herpétique existe de façon certaine, mais qu'elle est extrêmement rare du moins sous sa forme cliniquement apparente, l'herpès ne paraissant pas jouer un rôle important dans l'étiologie des méningites lymphocytaires bénignes. Bénignité qui contraste avec les encéphalomyélites herpétiques, mortelles, sur lesquelles nous reviendrons plus loin. Pourtant il existe des formes curables de l'encéphalite herpétique, tel le cas de THIEFFRY concernant il est vrai non plus un nouveau-né, mais une petite fille de trois ans, hospitalisée dans un état de subcoma, avec

fièvre élevée, et petits mouvements convulsifs de la face. Cet état ne remonte qu'à 24 heures, l'évolution se faisant sur le mode suraigu, avec une réaction méningée, très discrète, des altérations de l'électro-encéphalogramme assez importantes, mais régressives. Le traitement médicamenteux a certainement accéléré la guérison sans séquelles apparentes. L'étiologie de cette encéphalite aiguë n'apparaissait pas dans la clinique. Mais au onzième jour étaient apparues des vésicules d'herpès de la commissure labiale gauche, du côté de la paralysie faciale. Ce sont les résultats de l'inoculation du L.C.R. aux animaux, les épreuves de déviation du complément avec le sérum de la petite malade vis-à-vis de l'antigène de l'herpès, qui ont permis d'affirmer la nature virale et herpétique de cette encéphalite aiguë curable.

Citons également, dans les formes curables de la maladie herpétique, l'eczéma infantile comportant le virus herpétique simplex. G.I. BARROW indique que ce virus peut compliquer un eczéma infantile, et cite deux cas d'enfants de 6 et 11 mois respectivement, non encore vaccinés. Cliniquement le diagnostic d'herpès simplex a été porté sur l'apparition brutale d'une toxémie profonde, d'une fièvre élevée, d'une éruption vésiculeuse sur un fond eczémateux. Un troisième cas a concerné un enfant de huit mois, non encore vacciné, et qui a présenté une éruption eczémateuse depuis la naissance. Pour BARROW, sur une peau déjà atteinte par un eczéma primitif, une infection herpétique est possible, l'inoculation du virus au niveau des lésions cutanées étant suivie d'une dissémination hématogène avec surinfection des placards eczémateux.

Mais voyons pour terminer l'étude de ces for-

mes curables trois observations particulièrement intéressantes. Deux se sont accompagnées de guérison totale, la troisième a laissé des séquelles. Voyons celle-ci d'abord.

Le cas de MITCHELL concerne un nouveau-né qui, une heure après sa naissance, a présenté de petites vésicules sur l'avant-bras droit. Pas d'antécédents d'herpès chez la mère, le père par contre avait présenté un herpès 10 jours avant l'accouchement.

A la 15e heure apparition de nouveaux éléments au niveau de l'ombilic et de l'occiput qui biopsiés au 5e jour montreront la présence de virus herpétique. L'enfant ne présente pas de signes toxiques et après traitement local est rendu à sa mère. Peu de temps après nouvelles vésicules, on pratique alors une injection de 2 cc de gamma globulines. A six mois choriorétinite, nouvelles apparitions de temps à autre d'éléments cutanés ce jusque deux ans où est noté un retard psycho-moteur et une parésie du bras et de la jambe droite.

La mère, deux semaines après l'accouchement avait un taux d'anticorps neutralisants satisfaisant, quant à l'enfant du 1/64e au 10e jour, il est passé au 1/256e à un an. Cette observation est instructive à deux titres : d'abord étant donné la précocité de l'apparition de l'affection, elle démontre selon MITCHELL le passage transplacentaire du virus nié par certains auteurs, ensuite elle montre que tout en se présentant comme une forme cutanée pure, elle a finalement laissé des séquelles oculaires et nerveuses.

Le cas de LELONG concerne une forme cutanée pure qui ne s'est accompagnée ni de signes méningés ni d'atteinte hépatique. L'enfant pe-

sant 3 kg, née à terme, normalement est admise le 3e jour pour l'apparition d'éléments cutanés siégeant d'abord à la nuque, puis au pourtour de la bouche, et des orifices naturels, puis aux plis de flexion, qui se révélèrent être de nature herpétique.

Pas de fièvre, ni vomissements ni diarrhée, ni troubles digestifs, pas de signes hémorragiques, pas de signes cardio-vasculaires, pas d'atteinte viscérale ni méningée et l'enfant après traitement local, cortancyl, antibiotiques et gamma globulines sort guérie.

La mère pendant la grossesse avait présenté un herpès récidivant et dans ce cas il semblerait s'agir d'une contamination post natale.

Quant à la dernière observation dont nous voulions parler, elle concerne une enfant née normalement, poids de naissance : 3,600 kg, et hospitalisée au 8e jour de sa vie dans le service du Docteur BACH en août 64 pour l'apparition de vésicules herpétiques au niveau du cuir chevelu, du palais, du dos, et des cordes vocales.

Examen clinique strictement normal. Ponction lombaire normale, radiographie pulmonaire et numération formule sanguine également.

Les examens biologiques confirment le diagnostic d'herpès, tant l'isolement du virus au niveau d'une vésicule, que l'augmentation du taux des anticorps neutralisants (1/10e - 1/40e). Le traitement comporte antibiotiques soins locaux, gamma globulines et l'enfant sort complètement guérie. Dans cette observation également la mère avait présenté peu de temps avant l'accouchement un herpès périnéal et vulvaire.

Mais pourquoi dans ces deux dernières observations, surtout la dernière où l'atteinte cutanéo-muqueuse était très étendue, n'y a-t-il pas eu dissémination septicémique ? Nous ne saurions évidemment pas le dire. Mais nous sommes loin des formes mortelles, qui peuvent être soit localisées et secondairement généralisées, soit plus souvent, généralisées d'emblée en septicémié herpétique et qui malheureusement sont beaucoup plus fréquentes.

b) Formes mortelles

Nous trouvons ici, essentiellement
- les encéphalites herpétiques mortelles,
- les hépatites ou maladie herpétique de la première enfance.

J. CAMBIER qui envisage les formes curables de l'encéphalite et surtout de la méningite herpétique (méningite lymphocytaire souvent, nous l'avons dit, avec constatation du virus herpétique) donne toute son attention aux formes mortelles, les unes avec confirmation anatomique, voire virologique, les autres sans cette vérification.

Dans les formes méningo-encéphalitiques mortelles, on ne trouve pas toujours d'éruption cutanée ni muqueuse. La porte d'entrée du virus est donc vraisemblablement la voie rhino-pharyngée, la période d'incubation ne pouvant être déterminée. Cependant dans quelques cas, la notion d'herpès chez la mère peu avant l'accouchement apporte des précisions. Le cas de WILDI concerne une femme présentant au moment de l'accouchement une poussée sévère d'herpès génital. Au sixième jour, le nouveau-né présente une éruption vésiculeuse du cuir chevelu ; elle s'étend au dixième jour, au thorax, à la cornée, au voile du palais, et ce jour même, on constate une hyper-

cytose élevée du L.C.R. précédant de quelques jours la confirmation clinique du syndrome méningo-encéphalitique.

Dans le cas de QUILLIGAN, déjà mentionné plus haut, la mère était atteinte de stomatite herpétique importante qui avait débuté neuf jours avant l'accouchement. Une éruption apparaissait le quatrième jour sur le thorax de l'enfant, les premiers signes d'encéphalite se manifestant vers le dixième jour.

Le syndrome neurologique s'installe le plus souvent insidieusement, les modifications liquidiennes pouvant précéder les signes cliniques. La période d'invasion s'étend sur quelques jours, pour aboutir à un grand tableau de méningo-encéphalite, troubles de la conscience, coma, souffrance focale avec crises convulsives, hémiplégie, troubles pupillaires, et aussi raideur méningée, hypercytose liquidienne, albuminorachie modérée, fièvre, hyperleucocytose, troubles végétatifs, avec perturbation du pouls, du rythme respiratoire, cyanose, la mort survenant dans un délai de 7 à 14 jours.

Mais chez le nouveau-né, ce sont surtout les hépatites herpétiques, les formes dites "maladie herpétique" qui donnent à la virose son caractère de haute gravité. L'observation de Le TAN VINH, ALISON et M. LELONG illustre bien cette forme : un enfant, premier né d'un couple, est né avec un poids de 2.410 grammes. A l'âge de six jours, il est hospitalisé pour des crises de cyanose. Le jour de l'entrée, la température est à 37°. Il existe déjà un ictère, le foie ni la rate ne sont gros ; l'examen cardiopulmonaire est négatif. L'évolution se fait vers la dénutrition progressive avec chute pondérale, nombreuses crises d'apnée avec

cyanose, même au repos et en dehors des tentatives d'alimentation, et l'enfant décède à l'âge de 9 jours. C'est la vérification nécropsique qui a montré des lésions macroscopiques et microscopiques, des inclusions nucléaires acidophiles, permettant le diagnostic de maladie herpétique. L'inoculation au Lapin n'a pu être faite. Le diagnostic a été: ictère néonatal, nécrose nodulaire du foie avec inclusions intra-nucléaires, herpès hépatique probable avec généralisation. Nous reviendrons sur ce cas remarquablement étudié du point de vue anatomopathologique.

Le cas de DEBRE et collaborateurs concerne un herpès généralisé mortel chez un enfant de 2 mois et demi, sixième enfant de parents bien portants. Après une grossesse et un accouchement sans complications sauf une grande fatigue les derniers jours, une femme met au monde un enfant chez qui un ictère est noté à la neuvième heure, disparaissant en cinq à six jours, et sine materia. Le poids de naissance était de 3,230 kg ; toutefois la courbe pondérale est d'emblée peu satisfaisante, avec des poussées de fièvre qu'on attribue à une rhinopharyngite, puis à une otite. Enfin survient une éruption qu'on pense être eczémateuse, débutant sur le tronc et bientôt généralisée. Au soir d'une ablation des végétations, s'installe un syndrome toxique considéré comme une gastro-entérite avec dermatose sèche, et traité avec succès par les antibiotiques. Cependant la dermatose persiste, des oedèmes apparaissent et la courbe pondérale fléchit : à 2 mois et demi, l'enfant ne pèse plus que 3 kg. Hospitalisé à nouveau, il est dans un très mauvais état général, très amaigri, porteur d'une éruption étendue, érythémato-squameuse à la face, purpurique ailleurs, d'une stomatite rouge vernissé avec ulcérations

profondes sur la langue, un pilier et une amygdale en partie détruite. Une ulcération saignante et nécrotique a mutilé la conque d'une oreille. L'examen objectif montre une importante hépatomégalie sans adénopathie notable, sauf de petits ganglions cervicaux et inguinaux. Si les poumons et le coeur sont normaux, un cliché montre un foyer d'opacité non homogène dans la région sous-claviculaire droite. On trouve encore un écoulement important de l'oreille droite, un certain degré d'anémie avec anisocytose, anisochromie, poïkilocytose ; un myélogramme riche surtout pour la série granuleuse ; quelques hématies et leucocytes dans les urines non albumineuses; un L.C.R. normal, des protides sanguins à 54 p.cent; un taux de prothrombine à 59 p. cent ; la présence de staphylocoque doré au niveau des lésions cutanées, l'hémoculture étant négative. Aucun diagnostic satisfaisant ne correspond à ce tableau complexe. On pense à une staphylococcémie avec nécroses cutanées et muqueuses et on institue un traitement antibiotique bientôt associé à la cortisone devant la transformation des lésions évoquant la maladie de Letterer-Siwe. Malgré des perfusions de sang et de plasma, des hémorragies cutanées et muqueuses se produisent, et l'enfant meurt au septième jour de l'hospitalisation à l'âge de deux mois et demi. A aucun moment le diagnostic d'herpès n'a pu être porté, les lésions cutanées et muqueuses n'en présentant pas les caractères habituels. Le diagnostic fut purement histologique, nous y reviendrons à propos de l'anatomopathologie de la maladie herpétique.

ZUELZER et STULBERG en 1952 avaient publié l'étude clinique et biologique de huit nourrissons ; l'isolement et l'identification du virus herpétique du foie de l'un d'eux a per-

mis de conclure à la responsabilité du virus herpétique dans les autres cas étant donné l'identité anatomoclinique constatée. Les auteurs étaient ainsi arrivés à la conclusion que le virus herpétique est parfois responsable de véritables septicémies mortelles chez le nouveau-né et le nourrisson. Sur ces huit observations, cinq concernent des nouveau-nés, ayant présenté un tableau anatomoclinique identique : la porte d'entrée a paru être conjonctivale, ou buccale (par les muqueuses) ou encore cutanée. Une réaction générale est apparue entre le 5e et le 7e jour de la vie, avec fièvre, ou hypothermie, ictère foncissant, léthargie, troubles respiratoires, vomissements, dyspnée, cyanose, collapsus circulatoire, hépatomégalie, parfois aussi hypertrophie splénique. Des symptômes caractéristiques sont fournis par l'accumulation de mucus jaunâtre dans le pharynx, une forte tendance hémorragique, une hypoprothrombinémie. Une hépatite herpétique a été observée par ZUELZER chez trois nourrissons plus âgés, de trois semaines, de 18 et de 22 mois respectivement. Mais l'observation la plus typique de cet auteur est celle de deux jumeaux dont la mère présentait depuis des années des poussées récidivantes d'herpès vulvaire. Au cinquième jour de la vie, le garçon présente une conjonctivite purulente, de nombreuses petites vésicules sur les membres, une courbe thermique irrégulière, un léger ictère, des selles liquides et fréquentes ; la mort survient au treizième jour, malgré la thérapeutique mise en oeuvre. La jumelle présente au neuvième jour de la vie de l'agitation, de la fièvre, puis de la cyanose et dyspnée, la mort survient au onzième jour, sans éruption. C'est l'autopsie qui devait révéler chez le garçon des lésions importantes au niveau du foie, des surrénales, des poumons, sous forme de nodules nécrotiques entourés d'une étroite zo-

ne hémorragique, et de lésions moins importantes de la rate, des reins, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, de l'appareil digestif et de l'encéphale. Du foie on put isoler et identifier une souche d'herpès simplex transmissible à l'animal. ZUELZER pense que le virus peut pénétrer au moment de la naissance, par le passage au niveau d'une vulve maternelle infectée par le virus herpétique, par la conjonctive, la muqueuse buccale, la peau ; la transmission placentaire est également possible. Si les anticorps maternels ne protègent pas les prématurés, qui, nous l'avons vu, sont particulièrement exposés à la maladie herpétique néonatale, c'est peut-être en raison de la susceptibilité particulière de leurs tissus. L'existence d'une hépatite herpétique chez le nourrisson pose le problème de la fréquence du passage dans le courant sanguin du virus de l'herpès qui semble bien prouvé par la diffusion des lésions viscérales ; on peut donc parler de septicémie herpétique dans ces formes généralisées mortelles du premier âge.

Le cas plus récent de BIRD et GARDNER illustre également bien cette forme généralisée. Il s'agit ici d'un petit garçon né à terme, mais cependant inerte, ne criant pas, ne bougeant pas et s'alimentant mal. Au 21e jour de la vie il est hospitalisé : subitement il devient pâle, comateux, avec des mouvements oculaires incessants mais pas de convulsions; seulement des secousses involontaires des membres. On constate un volumineux hématome cérébral gauche, de siège pariéto-occipital, des pétéchies au niveau de la région dorsale. L'abdomen est distendu depuis la naissance, avec hépatosplénomégalie ; l'examen thoracique est négatif, mais la respiration semble gênée par le gros foie. L'enfant meurt trois

heures après l'hospitalisation. Le diagnostic clinique est : cirrhose du foie, probablement par réticulo-endothéliose, ou maladie glycogénique. La vérification anatomique fait découvrir des lésions focales caractéristiques au niveau du foie et des surrénales, permettant le diagnostic de maladie herpétique, mais on ne trouve pas d'inclusions nucléaires. L'isolement du virus dans des cultures de tissu hépatique confirme le diagnostic d'herpès simplex généralisé.

NEIMANN et PIERSON ont rapporté l'observation d'un nouveau-né décédé au 13e jour de la vie, dans un tableau d'infection généralisée, avec des manifestations cutanéo-muqueuses, neurologiques et hépatiques. C'est à l'autopsie que l'on peut reconnaître des lésions macroscopiques et histologiques de l'herpès, généralisées dans le foie et les surrénales. L'étude virologique avait permis d'isoler un virus herpétique dans la gorge et les selles ; il fut retrouvé après la mort dans de nombreux organes.

M. LAMY et ses collaborateurs ont rapporté deux cas d'herpès du nouveau-né :

une petite fille naît à huit mois dans un état de mort apparente après un accouchement difficile ; la réanimation est suivie de convulsions généralisées. Puis un ictère léger évolue, et s'efface de la 3e à la 24e heure ; il n'y a pas d'incompatibilité Rh. A quatre jours, l'enfant perd du poids, vomit, sa température s'élève à 38° ; malgré l'absence de toute manifestation et de tout signe respiratoire, l'examen radiologique met en évidence un foyer peu dense du lobe supérieur du poumon droit. L'enfant meurt subitement à l'âge de huit jours, sans qu'aucun signe ait été noté. L'autopsie devait montrer de petits foyers né-

crotiques blanc jaunâtre, du foie, qui font évoquer le diagnostic de listériose ou celui de maladie herpétique. L'examen histologique permet de reconnaître la nécrose et les inclusions de l'herpès. L'inoculation de fragments de broyat hépatique au Lapin, au Souriceau, la culture sur foie humain, sur rein de Singe, sur oeuf incubé, montrent la présence du virus herpétique. Un point intéressant de cette observation réside dans la gravité des lésions utérines chez la mère. L'accouchement avait nécessité un forceps. L'utérus était d'une fragilité extrême, de couleur feuille morte, une vaste déchirure s'était produite, entraînant une hémorragie cataclysmique. Pendant les huit jours qui ont suivi l'accouchement la fièvre est restée élevée, des hémorragies très abondantes se sont reproduites et une nouvelle déchirure a nécessité une seconde intervention sur l'utérus. Toutefois cette femme n'a jamais été atteinte d'herpès, ni avant, ni pendant la grossesse.

Dans le second cas de M. LAMY et collaborateurs, il s'agissait d'une petite fille née à terme, la naissance ayant été précédée d'une hémorragie très abondante. L'enfant, exsangue, avait dû être transfusée et ranimée. A l'âge de six jours, elle a présenté une très abondante éruption d'herpès du tronc et des membres, le diagnostic d'herpès étant affirmé par l'inoculation à la cornée de Lapin et par la culture du virus. Une méningite lymphocytaire a évolué chez cette enfant, mais sur le mode bénin, et finalement la guérison a été obtenue sans séquelles semble-t-il.

Ces deux observations font ressortir les différences fondamentales entre l'hépatite herpétique avec généralisation septicémique, et la méningite herpétique curable. Dans la

forme septicémique ou hépatite herpétique, car c'est l'atteinte du foie qui prédomine, on peut schématiser comme suit le tableau et l'évolution :

c'est entre le 4e et le 10e jour de la vie que débute la maladie herpétique, presque toujours chez un prématuré. Le plus souvent, un ictère s'installe, intense, avec intumescence hépatique. Le diagnostic clinique est parfois orienté par la constatation d'un herpès chez la mère, ou chez l'enfant, mais cet élément fait défaut dans plus de 50 p.cent des cas. Les hémorragies sont fréquentes, souvent très alarmantes. Elles frappent surtout l'appareil digestif. Quant aux signes neurologiques, ils manquent le plus souvent dans cette forme hépatique, et le liquide céphalo-rachidien reste normal. Les manifestations respiratoires sont fréquentes, bien que cliniquement discrètes ; ce sont les clichés radiographiques qui montrent des opacités plus ou moins étendues sur les champs pulmonaires. L'anémie est constante. L'évolution vers la mort est rapide et ce sont les lésions de nécrose de coagulation, la présence de cellules à inclusions intra-nucléaires qui signent le diagnostic de virose herpétique.

Il nous reste à préciser la nature du virus herpétique en cause et celle des lésions anatomopathologiques qu'il détermine.

-:-

- V -

ETUDE VIROLOGIQUE ET SEROLOGIQUE

-:-

A) Le virus herpétique

Le groupe des Herpès Virus comprend actuellement cinq espèces de virus qui sont les suivantes :

1°- Herpès Virus Hominis ou Herpès Simplex de l'homme.
2°- Herpès Virus Suis, agent de la maladie d'Aujeszky ou pseudo-rage pouvant atteindre Porc, Boeuf, Cheval, Mouton.
3°- Herpès Virus Simiae ou Virus B, à l'état latent chez le Singe mais qui par morsure est transmissible à l'homme, provoquant une encéphalite mortelle.
4°- Herpès Cuniculi, virus latent du Lapin.
5°- Herpès Virus Varicellae, agent de la varicelle et du zona.

De cette classification qui n'est probablement pas définitive nous retiendrons que l'agent de la maladie qui nous occupe est due à la variété Herpès Virus Hominis qui répond aux caractères généraux des virus, ensuite, à quelques particularités qui lui sont propres.

On sait que les caractères principaux des virus sont les suivants : leur taille : ce sont des agents pathogènes de très petites dimensions, et sans commune mesure avec les germes microbiens visibles. Les virus passent à travers les filtres et sont invisibles au mi-

croscope ordinaire ; ce sont des parasites intra-cellulaires obligatoires : il est donc impossible de les cultiver sur les milieux bactériologiques usuels; ils sont doués de spécificité, manifestant pour certains tissus ou certains organes, une affinité élective qui se traduit par des lésions spécifiques, et déterminant de la part de l'organisme, des réactions antigéniques, humorales, ou immunitaires.

Mais selon les termes de M. le Professeur LEPINE, malgré cette spécificité, les virus sont de nature plastique, et au contraire des espèces microbiennes, chez lesquelles la variabilité évolue dans un cadre assez étroit, on assiste avec la plupart des virus à une sorte d'évolution qui modifie plus ou moins leur caractère. Cette possibilité d'évolution se pose tout particulièrement dans le cas de virus herpétique. Celui-ci entre dans le groupe dont le tropisme est marqué pour l'ectoderme : les virus d'ectodermose neurotrope avec celui du zona, le virus varicello zonateux, et selon LEPINE, avec le virus de l'encéphalite épidémique. C'est GRÜTER qui en 1913 a réalisé à partir de l'herpès humain, une inoculation de la cornée de Lapin ; depuis, les propriétés du virus herpétique ont été bien étudiées. C'est le Lapin qui représente l'animal le plus récepteur, la voie d'inoculation étant la cornée. On badigeonne avec un liquide provenant d'une vésicule herpétique humaine la cornée de l'animal, ce qui provoque une kératite vésiculaire qui régresse et guérit, mais souvent aussi, une encéphalite mortelle au cours de laquelle le cerveau contient le virus en grande abondance. On peut alors provoquer une encéphalite en inoculant au cerveau d'un autre animal ce virus herpétique. Mais on peut aussi employer d'autres voies d'inocula-

tion et en général la voie cutanéo-muqueuse réussit bien à provoquer la maladie expérimentale. Le système nerveux est particulièrement réceptif au virus.

Les caractères propres au virus herpétique sont les suivants :

1 - taille et morphologie au microscope électronique

il est filtrable à travers les bougies Chamberland et L_1-L_3 et Berkfeld V_1 et ultra-filtrable puisqu'il traverse les membranes en collodion. C'est pourtant parmi les virus, l'un des plus volumineux.

L'ultrafiltration, l'ultracentrifugation, les études au microscope électronique ont permis de préciser ses dimensions : 150 à 200 m μ . C'est grâce au microscope électronique et à la technique de coloration par contraste négatif au moyen d'acide phosphotungstique de Brenner et Horne que la description complète du virus herpétique a été donnée en 1960 par WILDY RUSSEL et HORNE.

Trois parties sont à considérer :
- la partie centrale, ou nucléoïde, en bâtonnet, mesurant 70 x 35 m μ est formée d'acide désoxyribonucléique.

- la capside, icosaédrique, est une coque protéique ayant un diamètre de 105 m μ . Elle est formée par un assemblage de 162 capsomères polygonaux, creux, qui sont disposés selon une symétrie axiale 5 - 3 - 2.

- l'enveloppe pour terminer, entoure la capside. Elle est unique quand le virus est intranucléaire, mais, lorsqu'il est intra-cytoplasmique ou extra-cellulaire, il peut s'entourer d'une deuxième enveloppe qui se formerait à

partir des éléments de la membrane nucléaire lors de la sortie du virus du noyau de la cellule infectée. C'est ce qui explique les variations de son diamètre de 145 à 205 m μ.

Ceci est le virus complet mais on rencontre un grand nombre de formes incomplètes.

2 - Autres caractères du virus herpétique

Sa fragilité. Il est en effet peu résistant à la chaleur :
il est détruit en cinq minutes à 100° en 24 h à 37°.

Il supporte mieux le froid (-20° -70°) ce qui permet pour sa conservation de le lyophyliser. On peut également le conserver en glycérine à 50 p.cent à condition d'y associer la réfrigération.

Les rayons ultra-violets inactivent le virus rapidement, par contre il résiste à la dessication sous vide, à de hautes dilutions à des pH compris entre 4,6 et 8,4.

Il ne résiste pas à l'éther, à la bile , aux solvants organiques, à divers colorants. Les antiseptiques l'atténuent ou l'inactivent, quant aux antibiotiques, ils n'ont aucune action.

B) Culture du virus

Deux procédés peuvent être employés pour cultiver le virus herpétique.

1) Isolement du virus en cultures cellulaires :

Dès 1912 GRÜTER avait réussi in vivo à transmettre la maladie de l'homme au Lapin par scarification de la cornée. In vitro c'est RIVERS qui en 1929 réussit à cultiver

le virus sur cellules de cornée de Lapin, puis GASTINEL, STEFANESCO, REILLY en 1931 sur tissu d'embryon de Poulet. Puis diverses lignées cellulaires sont utilisées et les cultures cellulaires représentent actuellement le procédé de choix pour l'isolement du virus de l'herpès.

a) Choix des cellules :

Un très grand nombre de lignées cellulaires peuvent être utilisées :

- cellules humaines normales : cellules amniotiques, fibroblastes.
- cellules humaines cancéreuses : cellules He La provenant d'un épithélioma du col utérin, plus que cellules KB provenant d'un épithélioma spino cellulaire de la langue.
- cellules d'origine animale :
cellules trypsinisées de rein de Lapin, de Singe, de rein de foetus de Mouton.

b) Effet cytopathogène :

- Examen à l'état frais :
Isolement dans la nappe cellulaire, de petits groupes de cellules arrondies très réfringentes, avec parfois association de syncitiums .

- Examen après coloration :
Des colorations spéciales mettent en évidence les lésions cellulaires qui sont essentiellement nucléaires. La première lésion observable précocement et qui est un trait important de l'infection herpétique est la disparition du nucléole. Puis s'opère la margination de la chromatine et un peu plus tardivement apparaît au centre du noyau le corps d'inclusion coloré en rouge orange par l'hémalun-éosine, feulgen négatif.

Ces inclusions ou corps de Lipchutz (classés depuis dans les inclusions du type A de Cowdry) se retrouvent aussi bien dans les lésions herpétiques spontanées de l'homme, que dans les lésions expérimentales et en culture.

Ces techniques de cultures cellulaires permettent le titrage du virus herpétique au moyen de diverses méthodes :
KAPLAN (1957) VANTSIS WILDY (1962)
RUSSELL (1962).

2) Culture sur oeuf embryonné

Cette méthode appliquée en 1931 par GOODPASTURE à l'étude du virus vaccinal est intéressante également pour l'isolement et l'étude du virus herpétique ainsi que pour la préparation d'antigènes utilisés pour la réaction de fixation du complément, mais elle a perdu beaucoup de son intérêt depuis la généralisation de la culture cellulaire. Les oeufs seront inoculés vers le lle jour au niveau de la membrane chorio-allantoïdienne. Après trois jours environ d'incubation à 37° on observe les membranes qui présentent de petits foyers blanchâtres, d'autant plus nets que la souche est adaptée depuis longtemps. Ces foyers ont un nombre et un diamètre variable selon la quantité et la virulence de la souche inoculée et BURNET a ainsi proposé une méthode de titrage d'après ces renseignements.

Action du virus sur les mitoses

Des études récentes ont montré que le virus herpétique empêche la multiplication cellulaire et des altérations chromosomiques à type de cassures ont été observées dans des cellules de rein de Singe et dans des leucocytes humains infectés in vitro par le virus de l'herpès.

C) Cycle de multiplication du virus

Après une période de fixation du virus à la cellule qui dure de 30 à 60 minutes, celui-ci devient indécelable et inaccessible à l'action d'un antisérum.

C'est la phase d'éclipse durant, elle, de 6 à 9 heures.

Puis s'opère la maturation, qui s'objective par l'apparition de nouvelles particules intra-nucléaires vers la 12e heure. Enfin, survient la libération des particules virales vers la 15e heure, la lyse cellulaire pouvant les libérer, mais l'infection pouvant s'effectuer semble-t-il également par contiguité.

D) Pouvoir pathogène expérimental

Il montre que l'infection de l'animal est suivie de l'apparition d'une immunité humorale et tissulaire durable.

1) Le Lapin

C'est l'animal de choix pour les expérimentateurs.

GRÜTER dès 1912 avait réussi à inoculer l'herpès humain dans la cornée du Lapin. Et ce procédé est resté longtemps la meilleure méthode pour le diagnostic et l'isolement du virus.

La voie cornéenne entraîne une kératoconjonctivite évoluant le plus souvent vers une opacification de la cornée et la cécité, et peut s'accompagner de complications, dont la plus grave, l'encéphalite herpétique aboutit très souvent à la mort.

- Les autres voies :

La voie cérébrale détermine presque toujours une encéphalite et l'animal meurt en une semaine dans un tableau de paralysies.

Quant à la voie intra-veineuse elle permet également d'obtenir une encéphalite mais si l'on a auparavant traumatisé le cerveau par l'injection intra-cérébrale de quelque substance irritante.

Les autres voies, sous-cutanée, intramusculaire, intradermique donnent également des résultats positifs.

2) La Souris

Elle est inoculée par voie intracérébrale et fait une encéphalite mortelle. On utilise en fait surtout le Souriceau nouveau-né qui est particulièrement sensible au virus de l'herpès.

3) Les autres animaux

Les Cobayes, les Rats blancs, les Hamsters, sont aussi réceptifs, par contre, Chiens, Chats, Moutons, Chevaux sont réfractaires au virus.

Il faut signaler que des inoculations expérimentales ont été pratiquées chez l'homme et TEISSIER, GASTINEL, REILLY.

E) Etude sérologique

Dès 1930, ANDREWES et CARMICHAEL ont constaté la présence d'anticorps dans le sérum des herpétiques.

Cette apparition chez tout sujet infecté par le virus pour la première fois a permis de

mettre au point diverses techniques très intéressantes quant au diagnostic.

1 - La réaction de fixation du complément

Diverses méthodes peuvent être utilisées pour la préparation des antigènes mais comme il est nécessaire d'obtenir des titres assez élevés, on doit extraire l'Ag des cellules elles-mêmes et non utiliser le surnageant des cultures cellulaires.

Pour la réaction on peut utiliser une technique type Kolmer, de fixation lente à basse température, ou pratiquer la réaction sur plaques de matière plastique suivant la méthode du service des virus de l'Institut Pasteur.

Deux prélèvements espacés sont nécessaires pour observer l'ascension du taux des anticorps. Ainsi THIEFFRY a réussi dans une encéphalite herpétique curable, donc à évolution suffisamment prolongée, à mettre en évidence l'augmentation du taux des anticorps, d'une épreuve à l'autre :
au sixième jour de l'évolution, le test a été négatif ; lors du deuxième prélèvement, le 17e jour, elle a été positive au 1/16 ;
au troisième prélèvement enfin, à la neuvième semaine de l'évolution, les anticorps avaient nettement diminué, avec réponse très faiblement positive au 1/4.

Depuis les premiers travaux de ARMSTRONG en 1943, diverses études immunologiques ont été faites, dans le but de démontrer une augmentation importante du taux des anticorps. Il est établi que les anticorps commencent à se développer à la fin de la première semaine, qu'ils atteignent leur taux maximum à la troisième semaine, et ont déjà nettement diminué à la fin du premier mois. Cette évolution gé-

nérale de la courbe du taux des anticorps est d'ailleurs commune à un grand nombre d'affections virales ; elle constitue dans le cas particulier d'une virose herpétique le test indispensable pour qu'on puisse attribuer son étiologie véritable à une méningite, une encéphalo-méningite, une encéphalite aiguë, cliniquement primitives, qu'il y ait eu ou non herpès cutané.

2 - La réaction de neutralisation

Peut s'effectuer de différentes manières :
- sur culture cellulaire, méthode la plus utilisée
- sur oeuf embryonné
- sur l'animal (Souris).

Les anticorps neutralisants, au cours d'une primo-infection herpétique, apparaissent plus précocement que les précédents, au 8e jour et même avant. Puis leur taux s'élève pour atteindre un maximum vers la troisième semaine pouvant atteindre des taux de l'ordre du 1/128e et après une quinzaine de jours environ ce taux décroît de façon variable selon les individus mais peut s'élever à nouveau lors des récurrences.

3 - La recherche de l'allergie cutanée

NAGLER en 1944 a mis en évidence chez la plupart des adultes l'existence de cette allergie cutanée.

On pratique une injection intradermique de 0,1 ml de virus herpétique inactivé à la face antérieure de l'avant-bras et une injection témoin résultant d'une culture cellu-

laire non infectée mais traitée identiquement à l'antigène. En cas de positivité, on voit apparaître vers la 24 ème heure une réaction érythémato-papuleuse indurée persistant environ une semaine.

-:-

- VI -
DIAGNOSTIC ET ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE
-:-

1 - Diagnostic

Si dans la majorité des cas le diagnostic d'herpès est facile sur la seule clinique, il n'en est pas toujours de même en particulier chez le nouveau-né et le nourrisson. Plusieurs procédés alors peuvent être utilisés.

La méthode classique de diagnostic biologique reste l'inoculation de liquide vésiculaire à la cornée du Lapin avec en 24 heures l'apparition d'une kératite expérimentale ; les lésions comprennent les inclusions acidophiles, et la transmission en série est possible. Cette méthode, cependant manque de spécificité, et on lui préfère la production d'une encéphalite expérimentale, directement, ou après passage sur la cornée du Lapin. Les épreuves de neutralisation et d'immunisation croisée permettent une identification précise.

Mais à ces méthodes classiques, on substitue actuellement de plus en plus, l'isolement en cultures cellulaires. Il faut rappeler que les prélèvements doivent avoir été effectués précocement et que l'ensemencement doit être quasi immédiat sans cela il faut utiliser un milieu de transport tel le liquide de Hanks.

L'identification du virus se fera alors en effectuant soit des épreuves de déviation du complément, de neutralisation, de séro-protection, soit en employant la méthode des anticorps fluorescents.

Cette élégante méthode a permis de localiser le virus à l'intérieur des cellules infectées.

2 - Etude anatomo-pathologique

C'est évidemment sur l'aspect des lésions anatomopathologiques que le diagnostic portera avec le plus de certitude : mais il s'agit alors de formes mortelles, de diagnostic rétrospectif, dont l'intérêt demeure tout théorique.

Pourtant il est intéressant de connaître l'aspect macroscopique et surtout histologique de la maladie herpétique du premier âge : essentiellement
- la nécrose
- les inclusions intra-nucléaires.

Le cas de DEBRE et collaborateurs, concernant un herpès généralisé mortel chez un nouveau-né, illustre parfaitement l'anatomopathologie de la maladie.

Macroscopiquement, on trouve de petites taches violacées des dimensions d'une tête d'épingle au niveau du foie, des taches nécrotiques blanchâtres, de dimensions variables, allant d'une tête d'épingle à une lentille ; des ulcérations nécrotiques et purpuriques au niveau de la peau, des ulcérations au niveau de la muqueuse oesophagienne.

Histologiquement:le foie est particulièrement atteint, ce qui justifie le terme d'hé-

patite herpétique souvent utilisé à la place de "maladie herpétique" du nouveau-né. A ce niveau les zones nécrotiques sont très nombreuses, de dimensions variables, séparées par du parenchyme sain. Ce sont des nécroses de coagulation, formées par des cellules hépatiques dégénérées, mêlées d'hématies, sans cellules inflammatoires. A la limite entre la zone saine et la zone nécrotique, on trouve de nombreuses cellules hépatiques dont les noyaux présentent des inclusions qui caractérisent la virose herpétique, et cela à différents stades évolutifs ;

- noyaux gonflés, chromatine condensée à la périphérie, au centre contenant une inclusion très basophile ; (aspects peu nombreux)

- noyau augmenté de volume, inclusion très éosinophile entourée d'un halo clair, margination de la chromatine très nette, se condensant contre la membrane nucléaire épaissie, très basophile et pouvant prendre un aspect crênelé ; (aspects prédominants) ;

- noyau plus petit, membrane nucléaire comme collée à l'inclusion d'où disparition du halo clair.

Ces zones de nécrose se retrouvent dans la rate, avec des inclusions intra-nucléaires au stade intermédiaire.

C'est dans l'épicarde, très épaissi, que DEBRE a trouvé quelques cellules à inclusions herpétiques.

La muqueuse oesophagienne présente des ulcérations recouvertes d'une couche saine de tissu, et entourées de cellules à inclusions herpétiques.

Au niveau de la peau, les ulcérations nécrotiques ont été nombreuses, mais sans as-

pect d'inclusion intra-nucléaire. Les surrénales par contre présentent les deux aspects, nécrose, inclusions intra-nucléaires.

Il faut savoir que les zones de nécrose nodulaire, ou de coagulation, sont de tailles très variables, quatre ou cinq cellules, ou un ou plusieurs lobules au niveau du foie. La coloration de Vilder fait apparaître la prolifération des fibres de réticuline, qui détruisent l'architecture normale. L'élément essentiel du diagnostic histologique, les modifications nucléaires, les inclusions, se trouvent généralement en bordure de la zone nécrotique.

On a également décrit un gonflement du noyau cellulaire contenant un gros nucléole sans modification de la chromatine. Ces altérations n'ont rien de spécifique, à l'opposé de la grosse inclusion intra-nucléaire, propre à la virose herpétique. L'inclusion doit être distinguée du nucléole, elle est plus volumineuse que lui, d'une teinte plus acidophile, plus brillante aussi. Aux colorations usuelles, il arrive que l'inclusion est prise pour une hématie ; la coloration de Mann-Dominici assurera la distinction, l'inclusion se colorant en pourpre violet foncé, l'hématie en teinte rouge vif.

A distinguer enfin l'inclusion herpétique des inclusions cytomégaliques qui se colorent avec le Feulgen, le Hotchkiss-Mac Manus. Ainsi le diagnostic sera indubitable en présence des réponses virologiques et sérologiques, et des aspects histologiques de zone de nécrose et d'inclusions intra-nucléaires très disséminées.

-:-

- VII -
PATHOGENIE

-:-

Quant à la pathogénie de la maladie herpétique, elle demande quelques remarques. "L'homme est le seul être vivant chez lequel le virus herpétique réalise une maladie spontanée". Le virus herpétique ne pouvant vivre que sur des organismes vivants il en ressort que le seul réservoir de virus est l'homme. La transmission de l'herpès peut se faire par contagion, et il existe des petites épidémies, et aussi des transmissions lors de rapports sexuels dans l'herpès génital. Cependant si la contagiosité de l'herpès est certaine, elle est souvent difficile à affirmer, étant donné l'ubiquité du virus herpétique. C'est pourquoi on a envisagé la possibilité de l'origine exogène de la maladie : la contagion est rarement nette, les porteurs de virus peuvent fort bien ne jamais présenter d'herpès. La fréquence de l'herpès secondaire incite à penser à l'exaltation de virulence d'un virus biophytique, vivant de façon latente chez un porteur sain, et réalisant ainsi pour l'herpès la théorie du virus de sortie.

A vrai dire, on manque d'explications satisfaisantes pour rendre compte de ce réveil de virulence ; à la faveur d'une infection, d'un choc, l'immunité fléchit vis-à-vis du virus. Mais pourquoi certains germes ont-ils ce pouvoir favorisant pratiquement électif ? Même

l'expérimentation ne répond pas nettement ni surtout uniformément à cette question.

Pourquoi, par ailleurs, l'herpès humain ne se fixe-t-il que rarement sur le névrase, alors que c'est là le siège fréquent de la maladie herpétique expérimentale ?

Il faut enfin savoir que l'immunité acquise dans l'herpès humain est de courte durée : la fréquence des formes récidivantes le prouve, l'immunité restant locale, alors qu'il n'y a pas d'immunité générale, naturelle ou acquise. Entre les poussées, on a pensé que le virus persisterait dans le territoire cutané correspondant aux lésions, plutôt qu'au niveau des nerfs, comme on l'a admis autrefois.

Pourtant, l'identification du virus est assez souvent faite à partir du tissu nerveux de sujets ayant succombé à la maladie herpétique ; intra vitam cette identification est plus rare et semble aléatoire au niveau du L.C.R.

On a pu se demander, dans le cas particulier de l'encéphalite herpétique, quelle était la cause des déterminations nerveuses du virus. Les études immunologiques en particulier de AFZELIUS-ALM (1951) ont confirmé l'extrême diffusion de l'infection par le virus herpétique, et précisé que l'immunité sérologique s'acquiert principalement au cours de l'enfance, et d'autant plus précocement, nous l'avons dit plus haut, que les conditions de vie et d'hygiène sont moins favorables. C'est ce qui a lieu pour d'autres viroses, poliomyélite en particulier. La première infection à partir de laquelle s'établit l'immunité est habituellement latente : tout au plus cette "primo-infection herpétique" donnera-t-elle une érup-

tion, mais aussi une maladie générale, avec malaise, fièvre, céphalée. La méningo-encéphalite herpétique pourrait alors être considérée chez le petit nourrisson comme l'aspect majeur de la primo-infection, la porte d'entrée pouvant être marquée par une éruption retardée par rapport au syndrome neurologique (THIEFFRY). L'immunité peut également être acquise par les anticorps transmis de la mère au foetus ; et dans le cas de prématurité, qui atténue ou abolit les défenses tissulaires normales, on peut admettre que la primo-infection prenne une forme majeure, mortelle.

Par ailleurs, la maladie herpétique du nouveau-né représente un démenti à certains faits admis. On a longtemps pensé, en effet, que les nouveau-nés ne sont pas réceptifs au virus de l'herpès. Des séries importantes de sujets ont été étudiées par T.F. SCOTT sur le plan de l'immunologie de l'herpès, et cet auteur est arrivé aux résultats suivants :

chez les enfants de moins de quatre mois, on trouve dans 80 p.cent des cas des anticorps contre le virus herpétique ;
entre quatre mois et deux ans, cette proportion tombe à 2 p.cent ;
elle remonte, chez l'adulte, à 65 p.cent et même 90 p.cent.

La conclusion de SCOTT est alors que les nouveau-nés héritent des anticorps maternels puis, au moment où ces anticorps disparaissent, les enfants deviennent réceptifs, et susceptibles de contracter une infection herpétique primaire accompagnée de réactions générales sévères, le plus souvent du type de la gingivo-stomatite. Puis, ayant acquis une immunité active, ces enfants sont ensuite protégés contre une nouvelle infection, restant seulement capables de poussées limitées d'herpès

cutanéo-muqueux sans atteinte sévère de l'état général. C'est seulement lorsque la mère est dépourvue d'anticorps contre le virus de l'herpès que le nouveau-né est susceptible d'être infecté. Selon DEBRE, cette explication est sans doute valable dans un certain nombre de cas, lorsqu'en effet le sang de la mère ne contient pas d'anticorps anti-herpétiques ; mais comment expliquer les cas, tel celui de FLORMAN et de MITCHELL, dans lesquels la mère possède des anticorps qui in vitro neutralisent le virus de l'enfant. C'est alors que la notion de prématurité peut intervenir en modifiant tout le système de défense immunologique ; de plus, l'infection herpétique est particulièrement sévère dans le premier âge, les tissus du nouveau-né, et à fortiori du nouveau-né prématuré, présentant alors une susceptibilité particulière au virus de l'herpès simplex. La culture de l'herpès sur l'embryon de Poulet réussit particulièrement bien sur le jeune embryon, alors que lorsqu'il est âgé de 18-19 jours, le développement du virus n'est plus obtenu (K. ANDERSON) ; par ailleurs les Souris nouveau-nés sont plus réceptives au virus herpétique que les animaux plus âgés (KILBOURNE et HORSFALL).

DEBRE pense donc que les nouveau-nés peuvent contracter la virose herpétique, contrairement à l'opinion classique, et cela dans deux circonstances :

- lorsque l'enfant naît dépourvu d'immunité, parce que sa mère ne possède pas d'anticorps anti-herpétiques ;
- lorsqu'il s'agit d'un prématuré dont les tissus sont particulièrement réceptifs vis-à-vis du virus.

Une autre hypothèse avait été soulevée comme mode de contamination :

le passage transplacentaire du virus.
Cette transmission a été niée par différents auteurs, mais son existence est remise en question et semble devoir être admise d'après MITCHELL qui a observé chez un nouveau-né l'apparition d'un herpès une heure après la naissance.

Mais il faut tenir compte enfin dans beaucoup d'autres cas du risque de contamination lors du passage dans la filière pelvi-génitale maternelle, la diffusion du virus herpétique étant importante, et l'herpès génital de la femme fréquent. La virose herpétique du nouveau-né est peut-être plus répandue qu'il ne semble, et peut être aussi responsable soit d'encéphalopathies avec ses risques de séquelles psychomotrices, soit de morts néonatales inexpliquées.

-:-

- VIII -

THERAPEUTIQUE

-:-

La maladie herpétique du premier âge, l'hépatite herpétique, connaissent une évolution si rapidement et régulièrement fatale, qu'aucun traitement n'a vraiment été envisagé. Nous ne disposons pas d'agent spécifique agissant contre le virus herpétique, les divers antibiotiques sont sans action sur lui. On a pensé que l'auréomycine agirait sur les virus, elle a échoué là comme ailleurs. Peut-être la terramycine a-t-elle eu quelqu'influence sur cette virose.

Tout se résume, finalement, à quelques essais de prévention. Devant des lésions herpétiques cutanées et muqueuses, il faut prévenir la surinfection, éviter les corps caustiques, ou irritants utilisés localement. Même dans les formes récidivantes, localisées et bénignes, on est désarmé.

Dans la maladie herpétique mortelle du nouveau-né, DEBRE pense que surtout s'il s'agit d'un nouveau-né prématuré particulièrement vulnérable, la protection contre la virose herpétique pourra s'exercer en particulier lorsque la mère présente une poussée d'herpès et, en particulier, des lésions génitales herpétiques. ZUELZER avait naguère tenté, sans succès, une injection immédiate de gamma-globulines, à faible dose d'ailleurs, afin de fournir au nouveau-né les anticorps dont il est

dépourvu, et susceptible de le protéger contre l'infection virale et sa généralisation. Ce fut un échec, mais il s'agissait d'un cas unique, et de doses très basses. DEBRE se demande s'il n'y aurait pas lieu de renouveler cette expérience thérapeutique mais à posologie plus élevée.

L'évolution heureuse du cas de GILLOT, concernant il est vrai un nourrisson de trois mois présentant une infection cutanée, sans stomatite, sans hépatosplénomégalie, sans signes méningés (donc une forme localisée et non pas la redoutable septicémie herpétique) doit sans doute être attribuée davantage à l'évolution spontanée de la maladie qu'au traitement mis en oeuvre. Rappelons cependant que ce traitement a été:
général : antibiotiques (chloromycétine, puis érythromycine et pénicilline), métacortandracine, 20 mg par jour pendant cinq jours; des anti-histaminiques (phénergan), des vitamines (C et complexe B);
un traitement local : huile d'amandes douces, violet de gentiane, poudre d'auréomycine.

Une aggravation avec signes généraux, fièvre, anorexie, vomissements, convexité de la fontanelle, cytologie liquidienne à 83 éléments dont 75 p.cent de lymphocytes, 0,60 d'albumine et chlorures à 7,69 g pour 1.000, fait entreprendre un traitement par la terramycine. Bien que les parents aient retiré leur enfant au troisième jour de l'antibiothérapie, la guérison totale cutanée et méningée a été atteinte.

Néanmoins, si jusqu'à il y a quelques années aucune thérapeutique anti-infectieuse, anti-inflammatoire n'ait donné de résultats, le début de l'emploi des chimiothérapies anti-

virales fait naître quelques espoirs. Ces corps chimiques synthétiques ont pour rôle soit de bloquer les réactions enzymatiques conduisant à l'élaboration du virus, soit de dénaturer l'acide nucléique viral, soit par altérations diverses d'inhiber la pénétration virale dans la cellule de l'hôte.

Dans la maladie qui nous intéresse deux corps sont à retenir :

- le 5 iodo - 2' désoxyuridine ou I D U qui agit en inhibant la synthèse des virus DNA. On a enregistré quelques résultats dans les kératites herpétiques et dans l'herpès cutané.

- le chlorhydrate de N^1 N^1 anhydrobis biguanine ou Virustat qui a un mécanisme d'action incertain. Atoxique il a été utilisé avec succès dans l'herpès cutané et muqueux ainsi que dans les kératites herpétiques à condition d'être employé précocement.

Ces thérapeutiques si elles semblent dans certaines formes d'herpès avoir quelque effet n'empêchent pas les récidives, mais les complications sont moins fréquentes et l'évolution de la maladie raccourcie.

La vaccination constitue également une autre voie d'avenir, la multiplication du virus en cultures de cellules étant chose aisée. Le vaccin, mis au point par le Dr. LEPINE à l'Institut Pasteur, est obtenu par culture du virus sur cellules rénales de foetus de Mouton et inactivé par les U V.

Des résultats encourageants ont été obtenus dans l'herpès cutanéo-muqueux récidivant. Malheureusement, si la vaccinothérapie paraît

donner de bien meilleurs résultats que toutes les autres thérapeutiques précitées, il semble difficile de l'appliquer au nouveau-né, vu la précocité de l'apparition de la maladie.

-:-

- IX -

CONCLUSIONS

-:-

I - Les récentes techniques de laboratoire ont permis de préciser les caractères morphologiques et immunologiques du virus herpétique simplex, responsable de certaines dermatoses bénignes, mais aussi, dans le premier âge de la vie, d'infections généralisées, dites maladie herpétique ou encore hépatite herpétique du nouveau-né, à évolution généralement fatale en quelques jours, au plus quelques semaines.

II - Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, nous avons distingué :

- les formes curables, localisées, cutanées, ou encore méningées, ou méningo-encéphalitiques, dont l'évolution est spontanément bénigne ;

mais surtout

- les formes mortelles, soit d'abord localisées aux régions cutanéo-muqueuses et secondairement généralisées, soit d'emblée septicémiques avec toujours atteinte hépatique prédominante.

III - Les études virologiques et sérologiques ont permis de mettre au point des techniques de culture et d'isolement du virus, des inoculations cornéennes au Lapin avec kératite expérimentale mais surtout sur un grand nombre de systèmes cellulaires, des cultures sur oeuf

embryonné et passages ; enfin, des déterminations du taux des anticorps anti-herpétiques qui évolue parallèlement à la maladie clinique. Malheureusement rares sont les cas dans lesquels le virus a été isolé et identifié à partir du petit malade encore en vie.

IV - Au diagnostic virologique et sérologique, s'ajoute la confirmation histologique, naturellement aussi d'obtention post-mortem. Les lésions, diffuses, intéressant la plupart des viscères, consistent essentiellement en zones de nécrose et en inclusions intra-nucléaires de colonies virales.

V - Les formes rapidement mortelles de la maladie herpétique du premier âge restent encore au-dessus des ressources de la thérapeutique. Mais on peut envisager des méthodes préventives : lutte contre la surinfection des lésions herpétiques cutanées et muqueuses (qui peuvent d'ailleurs manquer) ; tentative, lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né prématuré, particulièrement réceptif à la virose, et surtout né d'une mère porteuse de lésions herpétiques génitales, ou dépourvue d'anticorps anti-herpétiques, de protection par l'injection de gamma-globulines à dose élevée : méthode rarement essayée mais qui mérite sans doute d'être appliquée lorsque les conditions indiquent une menace particulière pour le nouveau-né.

Quant aux chimiothérapies anti-virales, en particulier l'IDU et le Virustat, et aux quelques essais de vaccination anti-herpétique le recul est encore trop court pour ju-

ger de quelques résultats positifs obtenus chez l'adulte, mais il faut espérer que ces thérapeutiques permettront bientôt d'améliorer le pronostic d'une des plus graves affections du nouveau-né et du nourrisson.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : J. BERNARD

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BARROW (G.I)
Herpes simplex virus in infantile eczema. Brit. Med. Journ. 27 févr. 1954, I, p.482-86.

BATTESTI (P.)
Herpès.
Presse méd. 28 avril 1956, LXIV, p.813-15.

BERNARD (R.), PAYAN (H.), TAMALET (J), AUDIBERT (G.)
Herpès du nouveau-né avec dissociation auriculaire. Etude clinique-anatomique-virologique.
Sem. Hôp. Paris 1961, LXXVI, p.2653-60.

BIRD (T.), GARDNER (P.S.)
Disseminated herpes simplex in the newborn.
Brit. Med. Journ. 14 nov. 1959, II, p. 993-96.

BRAIN (R.T.)
The clinical vagaries of the herpes virus. Brit. Med. Journ. 12 mai 1956, I, p. 1061-68.

BRAIN (R.T.), PUGH (R.C.B), DUDGEON (J.A.)
Adrenalnecrosis in generalized herpes simplex.
Arch. Dis. Chil. 1957, XXXII, p.120-26.

BURGOON (C.F.), BURGOON (J.S.), BALDRIDGE (G.D)
The natural history of herpes zoster.
Journ. Am. Med. Assoc. 18 mai 1957, CLXIV, p.265-69.

CAMBIER (J.)
Encéphalites et méningites herpétiques humaines.
Presse Méd. 26 fév. 1955, LXIII, p.286-88.

CATHALA (F.)
Le virus herpétique et le virus varicelle zona.
Rev. Prat. (Paris) 1961, XXIII, p.2237-73.

CLEMENT (R.)
Méningites à virus.
Presse Méd. 3 février 1954, LXII, p.173-76.

COLEBATCH (J.H.)
Clinical picture of severe generalizated viral infection in the newborn.
Med. J. Aust. 1955, I, p.377-82.

DASCOMB (H.E.), ADAIR (C.V.), ROGERS (N)
Serologic investigations of herpes simplex virus infections.
Journ. Lab. Clin. Med. 1955, XLVI, p.1-11.

DEBRE (R)
Herpès généralisé du nourrisson.
Arch. F. Péd. 26 avril 1955, XII, p.441-53.

DEBRE (R.), MOZZICONACCI (P.), HABIB (R.)
GAUTIER (M.), RIVERON (E.)
Herpès grave
Strasbourg Méd. oct. 1955, IX, p.721.

EPSTEIN (H.C.), CROUGH (W.L.)
Herpes simplex of the newborn infant.
Pediatrics 1954, XIII, p.553.

ERICSON (H.), IVEMARK (B.J.), JOHSON (T.)
ZETTERSTROM (R.)
Generalized herpes simplex infection associated with staphylococcal septicemia in a newborn infant.
Acta Paediat. Uppsola 1958, XXXXVII, p.666-74.

FELDER (J.), MÜHLETHALER (J.); KRECK (U.)
Herpes simplex generalisatus.
Eigener Fall und Kasuistischer Uberblick. Helv. paediat. Acta 1960, V, p.451-70.

FINGERLAND (A.), TOUSEK (M.), GALLIA (F.)
Encéphalite herpétique.
Caso. Lek. Gesk. 6 janv. 1950, LXXXIX, p.18-21.

FLORMAN (A.L.); MINDLIN (R.L.)
Generalized herpes simplex in an eleven day old premature infant.
Am. Jour. Dis. Child. 1952, LXXXIII, p.481.

FRANCE (NE.), WILMERS (M.J.)
Herpes simplex hepatitis and encephalitis in a newborn twins.
Lancet 1953, I, p.1181-83.

GAJDUSEK (D.C.), ROBBINS (M.L.), ROBBINS (F.C)
GASTINEL (R.), STEFANESCO, REILLY (J.)
Diagnosis of herpes simplex infections by the complement fixation test.
Journ. Am. Med. Ass. 1952, CXLIX, p.235-40.
C.R. Soc. Biol. 1931, CVI, p.450.

GILLOT (F.), SCHAEFFER (J.C.), DALAUT (J.J.), SCHOUSBOE (D.)
La maladie herpétique du nourrisson et ses limites (A propos d'un cas)
Presse méd. 19 février 1958, LXVI, p. 307-8

HASS (G.M.)
Hepatoadrenal necrosis with intra-nuclear inclusion bodies
Am. J. Path. 1935, XI, p. 127-42

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LABRAQUE BORDENAVE
Le problème de la méningite herpétique
Presse méd., 1942, L, p. 145-148

LAMY (M.), JAMMET (M.L.), GRANJON (A.), VESLOT (J.)
L'herpès du nouveau-né (2 observations)
Arch. Franç. de Péd., 60, XVII, p p. 425-36

LAMY (M.), JAMMET (M.L.), GRANJON (A.), VESLOT (J.)
L'herpès de première invasion

DANIEL (P.), NEZELOF (C.), COTTIN (S.)
La gingivo-stomatite herpétique de l'enfant
Presse Méd., 11 avril 1964, LXXII, p. 1045-46, Arch. ges. Virus, 1963, XIII, p. 24

LELONG (M.), ALISON (F.), Le TAN VINH
Ictère du nouveau-né avec hépatite nodulaire et inclusions nucléaires
Arch. Franç. Pédiat., 1953, X, p.173-75

LEPINE (P.)
Techniques de laboratoire en virologie humaine, L1964

LE TAN VINH
Hépatite herpétique du nouveau-né
Revue inter. d'Hépatologie, 1955, V, p. 1073-82

Le TAN VINH, ALISON (F.), LELONG (M.)
La maladie herpétique du nouveau-né.
Arch. Fr. Pédia. 1955, XII, p.233-42.

Mac DOUGAL (R.A.), BEAMER (P.R.), HELLESTEIN (S)
Herpès simplex et hépatite à évolution fatale chez un enfant nouveau-né.
Am. Jour. Clin. Path. 1954, XXIV, p.1250-58.

Mac KENZIE (D.), HANSEN (J.D.L.), BECKER (W.)
Herpes simplex virus infection dissemination in association with malnutrition.
Arch. Dis. Child. 1959, XXXIV, p.250-56.

MITCHELL (J.E.), Mac CALL (F.C.)
Transplacental infection by Herpes simplex virus.
Amer. J. Dis. Child. 1963, CVI, p.207-09

MÖBIUS (G.), MÖBIUS (M.)
Zur pathologie der generalisierten herpes simplex virus - infection des neugehorenen.
Msch. Kinderheilk - 1963, III, p.246-52.

MONNET (R.), SOHIER (R.), TOMASI (M.), FLEURETTE (J.)
Méningo-encéphalite herpétique du nouveau-né.
Ann. Péd. (Sem. Hôp . Paris), 1961, XXIX, p.225-30.

de MORSIER (G.)
Les encéphalites herpétiques.
Presse Méd. 1938,XLVI, p.88.

MOZZICONACCI (P.), RIVERON (J.), HABIB (R.)
Les hépatites à virus herpétiques du nouveau-né (maladie herpétique du nouveau-né). Revue Intern. d'Hépatologie, 1955, V, p. 1205-1222

NEIMANN (M.), PIERSON (M.), de LAVERGNE (E.), RAUBER (G.), GILGENKRANTZ (S.), OLIVE (D.)
La maladie herpétique du nouveau-né.
Soc. Fr. Péd. Réunion Est-Nord.
séance du 20 décembre 1961.

OLIVE (D.)
La primo-infection herpétique - aspects virologiques et cliniques.
Thèse Nancy 1964.

PAILLARD (R.), WILDI (E.), WIRTH (J.)
Herpès simplex du nouveau-né.
Dermatologica (Basel), 1950, c, p.285-88.

PUGH (R.C.B.), NEWNS (G.H.), BODIAN (M.)
Hepatic necrosis in disseminated herpes simplex.
Arch. dis. Child. 1954, XXIX, p.60-65.

PUGH (R.C.B), NEWNS (G.H.), DUDGEON (J.A.)
Kaposi's varicelli form eruption with typical and atypical visceral necrosis .
J. Path. Bact. 1955, LXIX, p.17-80.

QUILLIGAN (J.J.)
Fatal herpes simplex infection in a newborn infant.
Journ. Lab. Cli. Med. 1951, XXXVIII, p.742-46.

RIVERS (T.M.), HOISFALL (F.L.)
Viral and rickettsial infections of man.
J.P. Lippincott company Philadelphia 1959.

RIVRON-MORDRET (E.)
La maladie herpétique du nouveau-né.
Thèse Paris 1955.

SMITH (M.G.), LENNETTE (E.H), REAMES (M.R.)
Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusion bodies in a case of acute encephalitis.
Amer. J. Path. 1941, XVII, p.55-68.

SCOTT (T.F.M.), BLANK (H.), BURGOON (C.F.)
Some comments on herpetic infection in children with special emphasis on unusual clinical manifestations.
Jour. Pedia. déc. 1952, XLI, p.835-43.

SOHIER (R.)
Le diagnostic biologique de l'infection herpétique. Ses difficultés.
Sem. Hôp. Paris Arch. Biol. Méd.
11 avril 1956 , XXXII, p.259 B.

STOITCHKOW
Altérations chromosomiques observées dans des cellules de rein de Singe et dans des leucocytes humains infectés in vitro par le virus de l'herpès - 1964.

STROIAN (N.)
Réaction de fixation du complément chez les Lapins immunisés contre le virus herpétique.
C.R. Soc. Biol. 1929, C., p.610-12.

THIEFFRY (S.), MARTIN (C.), DROUHET (V.), BOUCHARD (J.)
Encéphalite herpétique curable. Etude virologique et immunologique.
Arch. Fr. Péd. 1955, XII, p.573-80.

TOLENTINO (P.), De MATTEIS (F.)
Primo-infezione erpetica con epatite a inclusioni nucleari in bambino di 4 anni.
Clin.pediat. (Bologna) 1953, XXXV, p.461-65.

TUCKER (E.S.), SCOFIELD (G.F.)
Hepatoadrenal necrosis - fatal systemic herpes simplex infection. Review of literature and report of two-cases.
Arch. Path. 1961, LXXI, p.538-47.

TODOROVITCH (K.)
La réaction de fixation au cours des inoculations herpétiques chez l'homme et le singe.
C.R. Soc. Biol. 1925, XCII, p.1017-18.

WHITMAN (L.), WALL (S.), WARREN (J.)
Herpes simplex encephalitis. A report of two fatal cases.
J. Amer. Med. Ass. 1946, CXXXI, p.1408-11.

WILDY (P.), RUSSEL (W.C.), HORNE (R.W.)
The morphology of herpes virus
Virology 1963, XII, p.204.

WILLIAMS (A.), JACK (I.)
Hepatic necrosis in neonatal herpes simplex affection.
Med. J. Aust. 1955, I, p.392-96.

ZUELZER (W.W.), STULBERG (C.S.)
Herpes simplex virus as cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy. Report of eight cases and isolation of virus in one case.
Am. Journ. Dis. Child. avril 1952, LXXXIII, p.421-439.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Introduction 21

II - Position nosologique 23

III - Historique 30

IV - Etude clinique 35
Rappel de la maladie typique
Formes curables localisées
Formes mortelles

V - Etude virologique et sérologique 88
A) Le virus herpétique 88
B) Culture du virus 91
C) Cycle de multiplication du virus 94
D) Pouvoir pathogène expérimental 94
E) Etude sérologique 95

VI - Diagnostic et étude anatomopathologique 99

VII - Pathogénie 103

VIII - Thérapeutique 108

IX - Conclusions 112

Bibliographie 115

-:-